

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)
Abteilung für Tierernährung (Leiter: Prof. Dr. M. Wanner)

BLUTSPIEGEL VON CHLOR- UND OXYTETRAZYKLIN BEIM FERKEL NACH FUTTER- ODER WASSER- MEDIKATION BEI UNTERSCHIEDLICHER FÜTTERUNGSTECHNIK

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
JÜRG REICHERT
Tierarzt von
Zürich und Winterthur

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. M. Wanner, Referent
Prof. Dr. E. Scharrer, Korreferent

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft



Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)
Abteilung für Tierernährung (Leiter: Prof. Dr. M. Wanner)

BLUTSPIEGEL VON CHLOR- UND OXYTETRAZYKLIN BEIM FERKEL NACH FUTTER- ODER WASSER- MEDIKATION BEI UNTERSCHIEDLICHER FÜTTERUNGSTECHNIK

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
JÜRG REICHERT
Tierarzt von
Zürich und Winterthur

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. M. Wanner, Referent
Prof. Dr. E. Scharrer, Korreferent

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Eltern
und
Therese

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	4
1.1. Orale Applikation von antimikrobiellen Substanzen in der Tierhaltung	4
1.2. Therapeutische Anwendung oral applizierter antimikrobieller Substanzen in der Schweinehaltung	5
1.3. Das Verzehrs- und Trinkverhalten der Schweine	7
1.4. Fragestellung	8
1.5. Tetrazykline	9
1.5.1. Pharmakokinetische Eigenschaften	9
1.5.2. Pharmakodynamische Eigenschaften	13
<u>2. MATERIAL UND METHODEN</u>	16
2.1. Versuchstiere und Haltung	16
2.2. Stallklima	17
2.3. Futter	17
2.4. Fütterung	19
2.5. Trinkwasser	21
2.6. Versuchsablauf	22
2.6.1. Vorbereitungsphase	23
2.6.2. Operationsphase	23
2.6.3. Versuchsphase	23
2.7. Operative Venenkatheterisierung	24
2.7.1. Venenkatheter	24
2.7.2. Narkose und Operationsvorbereitung	25
2.7.3. Operationsmethode	25
2.7.4. Katheterpflege	26

	Seite
2.8. Blutprobenentnahme und Probenaufbereitung	27
2.9. Mikrobiologische Analyse	27
2.9.1. Testkeim	27
2.9.2. Testagar	28
2.9.3. Eichkurve und Ermittlung der Blutserumspiegel	28
2.10. Messung des Futterverzehrs, des Wasserver- brauches und des Wasserverlustes	30
2.10.1. Apparate und Installationen	31
2.10.2. Erfassungsprogramm	32
2.10.3. Auswertungsprogramm	33
2.11. Definition der Futterverzehr- und Trink- parameter	33
 <u>3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION</u>	 36
3.1. Futterverzehr - Tageszuwachs - Futter- verwertung	37
3.2. Tetrazyklingehalt in Futter und Trinkwasser	42
3.3. Tetrazyklin-Blutspiegel bei den vier Varianten	43
3.4. Einflüsse auf die Tetrazyklin-Blutspiegel	49
3.4.1. Futterverzehr und Wasseraufnahme	49
3.4.2. Stall- und Aussenklima	51
3.4.3. Tatsächlich aufgenommene Dosis	56
3.5. Verzehr- und Trinkverhalten	63
3.6. Blutspiegel - Verzehr- und Trinkverhalten	65
3.6.1. Variante A	66
3.6.2. Variante B	76
3.6.3. Variante C	88
3.6.4. Variante D	99

	Seite
<u>4. SCHLUSSFOLGERUNGEN</u>	109
4.1. Chlortetrazyklin versus Oxytetrazyklin	109
4.2. Wassersedimentation versus Futtermedikation	111
4.3. Ad libitum-Fütterung versus restriktive Fütterung	112
4.4. Empfehlungen für die Praxis	114
 <u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	 116
 <u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	 118
 <u>7. DANKADRESSEN</u>	 123
 <u>8. LEBENSLAUF</u>	 124

1. EINLEITUNG

1.1. ORALE APPLIKATION VON ANTIMIKROBIELLEN SUBSTANZEN IN DER TIERHALTUNG

Mit der Intensivierung der Tierhaltung hat die Verwendung von antimikrobiellen Substanzen in Futtermitteln zunehmend Bedeutung erlangt. Dabei werden zwei Hauptanwendungsgebiete unterschieden:

Nutritiver Bereich: Gewisse Antibiotika und Chemotherapeutika werden als antimikrobielle Wachstumsförderer eingesetzt. Antibiotikazusätze in geringer Dosierung zu Futtermitteln fördern das Wachstum, verbessern die Futterverwertung und vermindern die Krankheitsanfälligkeit (Wanner, 1986). Bewilligt und kontrolliert werden die antimikrobiellen Wachstumsförderer von der Eidgenössischen Forschungsanstalt für viehwirtschaftliche Produktion in Grangeneuve nach Massgabe der Verordnung über den Verkehr mit landwirtschaftlichen Hilfsstoffen vom 4. 2. 1955 (mit Änderungen vom 17. 4. 1985; Morel, 1985).

Vom nutritiven Bereich muss der therapeutische Anwendungsbereich streng unterschieden werden. Medizinalfutter sind verwendungsfertige Tierarzneimittel mit einem Futtermittel als Trägerstoff. Rechtlich den pharmazeutischen Spezialitäten gleichgestellt, müssen sie von der IKS, der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel, zugelassen und registriert werden (Suppiger, 1983). Die Bedeutung der Medizinalfutter drückt sich auch im Verbrauch aus. Ouwerkerk (1987) schätzt die in der Schweiz jährlich an Schweine verfütterte Menge Medizinalfutter auf 20'000 Tonnen. Der jährliche Medizinalfutterverbrauch der gesamten Landwirtschaft der Bundesrepublik Deutschland wird von Becker (1987) auf 625'000 Tonnen geschätzt.

1.2. THERAPEUTISCHE ANWENDUNG ORAL APPLIZIERTER ANTIMIKRO- BIELLER SUBSTANZEN IN DER SCHWEINEHALTUNG

Der Wandel in der Schweinehaltung hat den Einsatz von oral applizierten antimikrobiellen Substanzen zu einem gängigen Hilfsmittel gemacht. Grundsätzlich sind zwei Indikationen zu unterscheiden:

Der prophylaktische Einsatz erfolgt in Haltungsphasen mit erhöhtem Krankheitsrisiko. Beim Absetzen und Einstellen sind Ferkel einem massiven Stress ausgesetzt. Vorsichtige Futterumstellungen und eine optimale Umwelt genügen oft nicht, um dem erhöhten Krankheitsrisiko wirksam zu begegnen.

Antimikrobielle Wirkstoffe sollen nach genauer Abklärung der Bestandessituation gezielt und in therapeutischer Dosierung eingesetzt werden (Niemack, 1969).

Der therapeutische Einsatz von antimikrobiellen Substanzen ist indiziert zur Unterstützung einer parenteralen Initialtherapie bei kranken Tieren und dient gleichzeitig zur Prophylaxe bei den noch gesunden Tieren einer Gruppe (Niemack, 1969, Wanner, 1983).

Medizinalfutter kann nur bei gesunden Tieren eingesetzt werden, allenfalls bei leicht kranken Tieren, die noch genügend fressen. Kranke Schweine werden oft von den gesunden und stärkeren Tieren vom Futtertrog verdrängt oder nehmen trotz genügend grossem Fressplatz wenig oder gar kein Futter auf. Abhilfe schaffen würde die Verfütterung der ganzen Tagesdosis an Medikamenten in einem kleinen Teil des Futters vor der eigentlichen Fütterung.

Die Verabreichung des Medikamentes über das Trinkwasser hat den Vorteil, dass das Medikament von kranken Tieren aufgenommen wird, die zwar nicht mehr fressen, aber immer noch trinken (Qureshi, 1987).

Allerdings fand Phelps (1987) bei gesunden Absetzferkeln eine hohe Abhängigkeit der getrunkenen Wassermenge von der zuvor aufgenommenen Futtermenge, so dass er zum Schluss kam, auch Trinkwasser sei nicht der ideale Medikamententräger bei schon erkrankten Tieren.

Ehlert et al. (1981) fanden bei früh abgesetzten Ferkeln so hohe Variationen in der Trinkwasseraufnahme, dass eine genaue Medikamentendosierung gar nicht möglich ist. Ursache der Variationen sind nach ihnen individuelle Bedarfsunterschiede, Unterschiede im Körpergewicht, Temperatureinflüsse, Gruppengrösse, aufgenommene Futtermenge, Trockensubstanzgehalt des Futters, Gesundheitszustand der Tiere, Trinkwassertemperatur, tägliche Zunahme und die genetische Veranlagung.

Die perorale Verabreichung von Medikamenten über Medizinalfutter oder Trinkwasser erfordert gleichermassen eine einwandfreie Diagnosestellung, die Auswahl des geeignetsten Medikamentes für jeden Fall, eine exakte Dosierung und eine ständige Kontrolle der behandelten Tiere (Niemack, 1969). Bei der Wahl des geeignetsten Medikamentes sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften zu berücksichtigen.

Die exakte Dosierung erfordert eine möglichst genaue Kenntnis des Futterverzehr- und Trinkverhaltens, um die zur Bekämpfung einer Infektion notwendige Dosis am Wirkungsort zu erreichen.

Wanner und Müller (1987) untersuchten bei Absetzferkeln am Beispiel des Chemotherapeutikums Tiamulin das Verhalten des Wirkstoffspiegels im Blut bei unterschiedlichem Fütterungs- und Trinkwasserregime.

Bei der ad libitum-Verabreichung des Medizinalfutters mit Tiamulin wurden gleichmässige Blutspiegel gefunden, die auch während der Nacht nicht wesentlich absanken, da die Tiere bei Dunkelheit regelmässig Futter aufnahmen. Bei Applikation des Tiamulins über das Trinkwasser bei rationierter

Fütterung tranken die Ferkel nur während des Tages. Die Verlaufskurven der Tiamulinwerte im Serum liessen denn auch einen Tag/Nacht-Rhythmus erkennen. Bei täglich einmaliger rationierter Fütterung verliefen die Blutserumwerte deutlich zyklisch; vor der nächsten Fütterung war kein Tiamulin mehr im Serum nachzuweisen.

1.3. DAS VERZEHR- UND TRINKVERHALTEN DER SCHWEINE

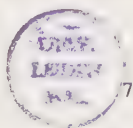
Sambraus (1978) beschreibt das Verzehrs- und Trinkverhalten der Schweine wie folgt:

Das Wildschwein hat zwei Hauptaktivitätsphasen, die in der Morgen- und Abenddämmerung liegen. Diese Hauptaktivitätszeiten bestimmen auch beim Hausschwein das Fressverhalten. Aus diesen Gründen wird die zweimalige rationierte Fütterung empfohlen. Das Futter wird je nach Beschaffenheit in ungefähr zweimal zehn Minuten verzehrt. Ad libitum gefütterte Schweine fressen etwa achtmal in 24 Stunden, wobei die Hauptmahlzeiten ebenfalls am Morgen und am Abend aufgenommen werden.

Futterneid als Verhaltensphänomen hat grosse Auswirkungen auf das Fressverhalten einer ganzen Gruppe. Schwächere Tiere werden vom Futtertrog verdrängt. Der Anblick eines fressenden Schweines fordert die andern Mitglieder der Gruppe zum Fressen auf.

Ähnlich stimuliert die Vorbereitung des Futters erst unmittelbar vor der Fütterung den Appetit der Schweine (Grauvogl, 1970, zitiert nach Sambraus, 1978).

Das Trinkverhalten der Schweine ist nach Sambraus (1978) in erster Linie vom Fütterungsregime abhängig. Bei rationierter Fütterung trinken die Schweine erst, nachdem sie hastig möglichst viel Trockenfutter aufgenommen haben. Etwa zehn Prozent der Schweine haben einen unzureichenden Speichel-



fluss. Sie trinken deshalb während der Futteraufnahme mehrmals kleine Mengen Wasser. Bei ad libitum-Fütterung wird abwechselungsweise gefressen und getrunken. Während der Nacht werden gelegentlich kleine Mengen Wasser aufgenommen.

Nach Sambraus (1978) hat das Stallklima einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf das Verzehrs- und Trinkverhalten der Schweine. Hohe Temperaturen bewirken einen höheren Wasserverbrauch und einen oft sehr viel höheren Wasserverlust, da sich die Tiere mit Trinkwasser abzukühlen versuchen. Der Futterverzehr geht bei steigenden Temperaturen deutlich zurück. Hohe Luftfeuchtigkeit führt zu höherem Wasserverbrauch. Auch der Luftdruck beeinflusst das Fress- und Trinkverhalten.

1.4. FRAGESTELLUNG

In dieser Arbeit wurden folgende Fragen bearbeitet:

- Wie verhalten sich die Blutspiegel eines über das Futter oder das Trinkwasser verabreichten Medikamentes bei ad libitum- oder restriktiver Fütterung?
- Wie verhalten sich die Blutspiegel zweier in gleicher Dosierung eingesetzter Medikamente mit gleichem Wirkungsspektrum, aber unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften?

Als Modellsubstanzen sind Chlor- und Oxytetracyclin ausgewählt worden. Diese Tetracyclinantibiotika haben ein mehr oder weniger gleiches Erregerspektrum und werden seit langem in grossen Mengen in der Schweinehaltung eingesetzt (Trollenier, 1977). Die chemisch - physikalischen Eigenschaften der beiden Substanzen sind aber so unterschiedlich, dass eine Gegenüberstellung Informationen im Hinblick auf die praktische Anwendung bringen sollte.

Weiter sollte das Verzehrs- und Trinkverhalten frisch abgesetzter Ferkel erfasst und beurteilt werden.

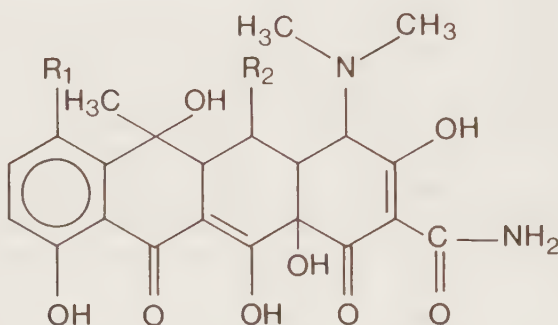
1.5. TETRAZYKLIN

Chlor- und Oxytetracyclin sind Vertreter der Tetracyclingruppe. Chlortetracyclin wurde 1947 von Duggar (1948) aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert und hergestellt, Oxytetracyclin zwei Jahre später von Kane, Finlay und Sobin (1950) aus *Streptomyces rimosus*. Alle Vertreter der Tetracyclingruppe haben eine ähnliche chemische Struktur, ein nahezu übereinstimmendes Wirkungsspektrum und eine komplette Kreuzresistenz (Trolldenier, 1977). In Abbildung 1 sind Chlor- und Oxytetracyclin genauer charakterisiert und in Tabelle 1 deren chemisch-physikalische Eigenschaften aufgelistet.

1.5.1. PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

Bei den Nutztieren werden Tetracycline zu 30 bis 70 Prozent aus dem Verdauungskanal absorbiert und können dreissig Minuten nach der Applikation bereits im Serum nachgewiesen werden. Die höchsten Blutspiegel sind etwa drei Stunden p. appl. zu erwarten (Trolldenier, 1977). Zweiwertige Ionen beeinflussen die Absorption durch Chelatbildung. Darum wird zum Beispiel beim Geflügel der Kalziumgehalt des Futters während der Tetracyclintherapie gesenkt, um die Dosis niedriger halten zu können (Huber, 1971). Durch Zugabe von Zitronensäure (Nietlispach, 1988), Glukosamin oder Metaphosphat (Spitzzy, 1962) zu den Medizinalfuttern wird versucht, die Chelatbildung zu verhindern.

Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Chlor- und Oxytetrazyklin



Forth, Henschler und Rummel (1987)

	R 1	R 2	
Tetrazyklin	H	H	*
Chlortetrazyklin	Cl	H	7 - Chlortetrazyklin
Oxytetrazyklin	H	OH	3 - Hydroxytetrazyklin

* 4-Dimethylamino-octahydropentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphtacen-2-carbamid

Morant (1986)

Die Verteilung der Tetrazykline erfolgt bei den Nutztieren in alle Organe ausser ins Zentralnervensystem. Höchste Konzentrationen werden nach zwei bis drei Stunden in Niere, Leber, Galle, Milz und Lunge gemessen. Wegen der Affinität zu Kalziumionen werden die Tetrazykline in wachsende Knochen und Zähne irreversibel eingelagert (Trolldenier, 1977).

Chlor- und Oxytetrazyklin unterscheiden sich vor allem im Anteil, der an Plasmaproteine gebunden wird:

- Chlortetrazyklin 50 - 70 %
- Oxytetrazyklin 20 - 25 %

Trolldenier (1977)

Die Bedeutung der Proteinbindung bei Tetrazyklinen wird unterschiedlich beurteilt (Walter und Heilmeyer, 1969). In vitro ist der eiweissgebundene Anteil des Tetrazyklins antibakteriell unwirksam. In vivo scheint die niedrigere Nieren-clearance des stark gebundenen Chlortetrazyklins und die reversible Proteinbindung ein längeres Anhalten des therapeutisch wirksamen Blutspiegels zu ermöglichen (Trolldenier, 1977).

Tabelle 1 Chemisch - physikalische Eigenschaften

Eigenschaft	Chlortetrazyklin	Oxytetrazyklin
Aussehen	gelbes, kristallines Pulver	gelbes, kristallines oder mikrokristall. Pulver
Geruch	reizend	reizend
Geschmack	stark bitter	bitter
Molekulargewicht als Base	478.9	460.4
Molekulargewicht als Hydrochlorid	515.4	496.9
Löslichkeit in Wasser, 28°C als Base: als Hydrochlorid	0.55 mg/ml 8.6 - 14 mg/ml	0.6 mg/ml 6.9 mg/ml
Halbwertszeit in wässr. Lösung pH 7, 22 - 25°C pH 7, 37°C	ca. 10 h 4 - 5 h	7 Tage 26 h

Walter und Heilmeyer (1969)

Der grösste Teil der Tetrazykline wird bei den Nutztieren über die Nieren ausgeschieden. Aber die Elimination erfolgt auch über die Galle. Ein enterohepatischer Kreislauf ist beschrieben (Howard, 1986).

Folgende Nebenerscheinungen können auftreten:

- Beeinflussung der Darmflora: Das mikrobielle Symbiose-Gleichgewicht wird gestört. Nach dem Untergang der empfindlichen Darmflora überwiegen resistente Keime wie *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* und Pilze. Die Darmmotilität nimmt zu (Trolldenier, 1977).
- Therapeutische oder subtherapeutische Tetrazyklindosen beeinflussen die Ausbildung der Immunität bei Impfungen mit Lebendvakzinen. Die Gammaglobuline sind erniedrigt, die Bildung der spezifischen Antikörper wird gehemmt (Cernigov, 1972).
- Über die Einflüsse ständiger oraler oder parenteraler Tetrazyklingaben auf die unspezifische Immunitätslage bestehen verschiedene Auffassungen. Hewes und Shay (1955) berichten von einer Erhöhung des Phagozytose- und Opsonin-Indexes bei Chlortetrazyklinverabreichung an Meerschweinchen. Nach Nemeteanu et al. (1969/1970) sinkt aber der Opsoninindex bei längerdauernder Verabreichung von Tetrazyklinen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cortison bei Mäusen erwiesen sich Chlor- und Oxytetrazyklin als unwirksam zum Beispiel gegen Streptokokken. Aufgrund ihrer rein bakteriostatischen Wirkung sind sie auf den intakten Abwehrmechanismus des Organismus angewiesen (Foley, 1955).

Allergische Reaktionen wurden beim Schwein nicht beobachtet, ebensowenig teratogene Wirkungen (Trolldenier, 1977).

Die oral tolerierte Dosis beträgt beim Schwein 2 g pro kg Körpergewicht (Vonderbank, 1956).

1.5.2. PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

Tetrazykline wirken in therapeutischer Dosierung bakterio-statisch. Ein bakterizider Effekt ist bei einer 15- bis 300-fachen Steigerung der Dosis erreichbar (Laskin und Last, 1971). Das Wirkungsspektrum umfasst grampositive und gramnegative Bakterien inklusive einiger Anaerobier, Rikketsien, Chlamydien und Mykoplasmen sowie einzelne Protozoen. Pseudomonas, Serratia und einige Proteusstämmе sind natürlicherweise resistent gegen Tetrazykline (Howard, 1986).

Der molekulare Wirkungsmechanismus der Tetrazykline beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese. Sie hemmen die Anheftung der Aminoacyl-t-RNS an die Akzeptorstelle der Ribosomen und verhindern auf diese Weise die Verlängerung der Peptidkette. Eine direkte Wirkung auf die Peptidverknüpfung wurde beobachtet. Der genaue Bindungsmechanismus der Tetrazykline an die Ribosomen konnte bisher nicht geklärt werden. Tetrazykline können aber die Interaktion zwischen dem Codon der m-RNS und dem Anticodon der Aminoacyl-t-RNS beeinträchtigen. Die Bindungsorte der Tetrazykline scheinen zwischen der grossen und der kleinen ribosomalen Untereinheit zu liegen. Jedenfalls sind beide Untereinheiten des Ribosoms an der Bindung beteiligt (Forth, Henschler und Rummel, 1987).

Die Resistenzentwicklung in vitro verläuft langsam und folgt dem schrittweisen Penicillin-Typ. Tetrazykline müssen Zellwand und Zellmembran der Bakterien passieren, um an den Wirkungsort Ribosom zu gelangen. Bakterien, die zum ersten Mal mit Tetrazyklin in Kontakt kommen, lassen es frei diffundieren. Kleine Konzentrationen im Zellinnern induzieren eine Permeabilitätsänderung der Membran und das Tetrazyklin kann nicht mehr hinausdiffundieren. Es kommt im Bakterieninnern zu einer Tetrazyklinanreicherung, bis die Proteinsynthese völlig erliegt. Eine vom R-Faktor abhängige Permeabilitätsänderung der Bakterienzellwand bewirkt, dass die

Keime kein Tetrazyklin mehr in ihrem Zellinnern anreichern. Die zur Hemmung der Proteinsynthese notwendige Konzentration wird damit nicht mehr erreicht, die Keime sind resistent (Forth, Henschler und Rummel, 1987).

Die In vitro-Aktivität der Tetrazykline ist stark abhängig vom pH. Das Optimum liegt im Bereich pH 6.1 - 6.6. Im alkalischen Bereich (pH 7.3 - 7.5) nimmt die Wirkung stark ab (Trolldenier, 1977).

In Tabelle 2 sind die minimalen Hemmkonzentration (MHK) einiger Keime aufgelistet.

Tabelle 2: Minimale Hemmkonzentrationen gegenüber Tetrazyklinen (Nicolet, 1985)

Spezies	MHK (µg/ml)
Haemophilus pleuropneumoniae	0.5
Pasteurella multocida	0.5
Pasteurella haemolytica	0.3
Biotyp A	0.3
Biotyp T	2.0
Brucella abortus	0.5 - 1.0
Fusobacterium necrophorum	0.03 - 0.2
Staphylococcus aureus/intermedius	0.5
hyicus	0.5
Streptococcus faecalis	0.5
Listeria monocytogenes	1.0 - 2.0
Escherichia coli	4.0
Salmonella spp.	2.0
Klebsiella spp.	2.0
Enterobacter spp.	4.0
Mycoplasma hyorhinis	0.5
Mycoplasma hyopneumoniae	0.15
Treponema hyodysenteriae	0.39 - 50.0

Aus Tabelle 2 ist zu ersehen, dass für die üblichen Indikationen beim Schwein (Mycoplasma hyorhinis, Haemophilus pleuropneumoniae, Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida und andere) eine mittlere therapeutische Serumkonzentration von mindestens 0.5 µg Tetrazyklin pro ml erreicht

werden sollte (Trolldenier, 1977).

Die Häufigkeit der Resistenz gegenüber Tetrazyklinen ist stark angestiegen. Vor allem betroffen sind gramnegative Keime (*Escherichia coli*, Salmonellen), aber auch Staphylokokken und Streptokokken. Bei *Staphylococcus hyicus* sind bereits 31 % der Stämme gegen Tetrazyklin resistent (Nicolet, 1985).

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. VERSUCHSTIERE UND HALTUNG

Zur Verfügung standen 24 männliche Kastraten der Rasse Veredeltes Landschwein (VLS) und F1-Kreuzungen von VLS mit Duroc oder Hampshire. Alle Versuchstiere stammten aus demselben SPF-Betrieb. Sechs bis elf Tage nach dem Absetzen wurden je vier Vollgeschwister in den Versuchsstall verbracht und zufällig den einzelnen Behandlungen (Tabelle 3) zugeteilt. Bei einem durchschnittlichen Lebendgewicht von 8.77 ± 1.12 kg waren die Ferkel zu diesem Zeitpunkt 36.7 ± 3.8 Tage alt.

Tabelle 3: Versuchsvarianten

Variante	Fütterung	Futterzusatz	Trinkwasser	Wasserzusatz
A	restr ¹	keiner	ad lib ²	200 mg CTC bzw. OTC pro Liter Wasser
B	ad lib	keiner	ad lib	200 mg CTC bzw. OTC pro Liter Wasser
C	ad lib	300 mg CTC bzw. OTC pro kg Futter	ad lib	Puderzucker ³ bzw. Laktose
D	restr	300 mg CTC bzw. OTC pro kg Futter	ad lib	Puderzucker ³ bzw. Laktose

¹ restriktiv

² ad libitum

³ Wenn in den Behandlungen A und B dem Trinkwasser CTC zugesetzt wurde, dann wurde dem Trinkwasser der Behandlungen C und D 6.9 g Puderzucker (= Trägersubstanz des CTC-Premixes) beigemischt, entsprechend bei OTC 7.6 g Laktose pro 1 Wasser.

Die Haltung erfolgte vom ersten Tag an in paarweise aufgestellten Einzelbuchten von je 2 m² Grundfläche. Die Buchtenwände bestanden aus Gittern von verzinktem Stahlrohr, und der Boden war mit Gummimatten belegt. Jeweils nach der Morgenfütterung erhielten die Ferkel eine Handvoll Strohhacksel eingestreut.

2.2. STALLKLIMA

Ein Thermohygrograph (Fa. Haenni) zeichnete während der ganzen Versuchsdauer Stalltemperatur und relative Luftfeuchtigkeit auf. Das Gerät war in der Mitte des Stalles auf einem Tablar auf 170 cm Höhe aufgestellt. Die Aufzeichnungen des Thermohygrographen sind in Kapitel 3.4.2. dargestellt. Eine Heizung ermöglichte eine beschränkte Regulation der Stalltemperatur. Zusätzlich war in jeder Bucht eine Wärmelampe angebracht. Bei den ersten drei Versuchsdurchgängen waren diese während der Einstellphase und nach der Operation eingeschaltet, in den weiteren Durchgängen je nach Bedarf.

2.3. FUTTER

Zur Verwendung kam ein handelsübliches Ferkelfutter, das keine antimikrobiellen Wirkstoffe enthielt. Die Zusammensetzung des Futters ist der Tabelle 4 zu entnehmen, das Analyseergebnis der Tabelle 5.

Tabelle 4: Zusammensetzung des Ferkelfutters

Bestandteil	Prozent
Gerste	15
Mais gelb	15
Weizen	22
Dextrose	2.5
Gerstenflocken	10
Haferflocken	5
Weizenkleie	5
Sojaschrot 43% RP	6
Fischmehl 70/72% RP	5
Eiweisskonzentrat	2.5
Lysin-HCl	0.04
Methionin-DL	0.03
Kohlensaurer Kalk	0.83
Monokalziumphosphat	0.2
Viehsalz	0.4
Premix *	0.5
Total	100

* Gehalt des Premix: Vitamin A 5 Mio IE pro kg
Vitamin D3 0.5 Mio IE pro kg
Vitamin E 9000 IE pro kg
Vitamine des B-Komplexes
Spurenelemente

Tabelle 5: Analyse des Futters *

Bestandteil	Gehalt in Prozent
Wasser	11.7
Asche	7.2
Rohprotein	17.9
Rohfett	3.4
Rohfaser	3.7
Verdauliche Energie Schwein VES:	13.07 MJ/kg
Screening Antibiotika:	negativ

* Analyse durchgeführt an der Eidgenössischen
Forschungsanstalt für viehwirtschaftliche Produktion,
Grangeneuve, 1725 Posieux (FAG)

Tabelle 6: Versuchsfutter

Futter	Zusammensetzung
"Normal"	Futter ohne Antibiotika
"Med-CTC"	Futter mit 300 mg Chlor-tetrazyklin-HCl pro kg
"Med-OTC"	Futter mit 300 mg Oxy-tetrazyklin-HCl pro kg

Während das Futter "Normal" (Tabelle 6) in der Futtermühle pelletiert wurde, wurden die Medizinalfutter "Med-CTC" und "Med-OTC" auf der Presse des Instituts für Nutztierwissenschaften der ETH Zürich, Gruppe Ernährung, pelletiert.

Als Medizinalpremix wurden verwendet für:

"Med-CTC": Chlortetrazyklin-HCl: Aureomycin^r
Konzentrat 5.5%, Trägerstoff Puderzucker
(Cyanamid, Opopharma AG, Zürich)

"Med-OTC": Oxytetrazyklin-HCl: Terramycin^r
Poudre soluble 5%, Trägerstoff Laktose
(Pfizer, Pfizer AG, Zürich)

Die Gehalte an Tetrazyklin im Medizinalfutter wurden an der FAG und im Labor unserer Abteilung bestimmt und bei jedem Versuchsdurchgang erneut überprüft. Im Kapitel 3.2. sind die Analysenergebnisse aufgeführt.

2.4. FÜTTERUNG

Die ad libitum gefütterten Varianten B und C erhielten jeweils am Morgen soviel Futter eingewogen, dass während der nächsten vierundzwanzig Stunden der Futtertrog nie leer war

(Verzehr am vorhergehenden Tag plus mindestens zweihundert Gramm Futter).

Die Varianten A und D wurden restriktiv gefüttert. Nach der morgentlichen Bestimmung des Körpergewichtes erhielten sie eine Futtermenge zugemessen, die wie folgt errechnet wurde:

- Erhaltungsbedarf (EB):

$$EB = 0.525 \text{ MJ VES/kg KG}^{0.75} \quad (\text{Halter, 1984})$$

- Tagesbedarf an VES bei zweimaliger restriktiver Fütterung:

$$3.2 \times EB$$

- Gehalt des Ferkelfutters an VES: 13.07 MJ/kg
- Futtereinwaage in Gramm:

$$= \frac{\text{KG}^{0.75} \times EB \times 3.2 \times 1000}{\text{VES}_{\text{Futter}}}$$

$$= \frac{\text{KG}^{0.75} \times 0.525 \text{ MJ} \times 3.2 \times 1000}{13.07 \text{ MJ}}$$

$$= 128.54 \times \text{KG}^{0.75}$$

KG = Körpergewicht

Mit dieser Formel wurde der Fütterungsplan erstellt. Die Futtermenge wurde bei einer Veränderung des Körpergewichtes um 0.5 kg angepasst. Nach der Morgenfütterung (Dauer 45 Minuten) erfolgte die Rückwaage des Futters. Der Rest wurde

den Tieren am Nachmittag wieder während 45 Minuten zur Verfügung gestellt.

2.5. TRINKWASSER

Die Ferkel erhielten normales Leitungswasser aus einem Vorratsgefäß über einen Niederdrucknippel. Die Vorratsgefäße standen auf Waagen. Während des Versuches war dem Trinkwasser der Varianten A und B 200 mg Chlor- bzw. Oxytetracyclin pro Liter Wasser zugesetzt. Damit sollte, wenn angenommen wird, dass ein Absatzferkel pro Tag mindestens 10 Prozent seines Körpergewichtes Wasser aufnimmt (Kirchgessner, 1987), eine Tetracyclindosierung von 20 mg/kg Körpergewicht resultieren.

Das Wasser der Varianten C und D mit Futtermedikation enthielt die gleiche Menge Trägerstoff (Puderzucker bei Chlortetracyclin, Laktose bei Oxytetracyclin), um Unterschiede in der Aufnahmemenge durch verschiedenen Geschmack zu vermeiden.

Bei den Varianten A und B wurden an jedem Versuchstag je zwei Trinkwasserproben entnommen und der Chlor- bzw. Oxytetracyclingehalt bestimmt. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Kapitel 3.2. aufgeführt.

Das verschwendete Wasser gelangte bei den Varianten A und B ebenfalls auf eine Waage, um auf diese Weise die Netto-Wasseraufnahme bestimmen zu können. Bei den Varianten C und D wurde das Verlustwasser in einem Gefäß gesammelt und in Form eines Tagestotalis protokolliert.

2.6. VERSUCHSABLAUF

Der Versuch gliederte sich in sechs Durchgänge, nachfolgend Vers 1 - 6 genannt.

Ein Durchgang war, wie in Tabelle 7 dargestellt ist, in fünf Abschnitte gegliedert.

Tabelle 7: Versuchsplan

Versuchsphase	Tag	
<u>Vorbereitungsphase</u>	1	Einstellen: Futter vom Lieferbetrieb
	2	
	3	Futterumstellung: Versuchsfutter "Normal"
	4	
	5	
	6	
	7	
	8	
	9	
<u>Operationsphase</u>	10	Operation
	11	Erholung
	12	
<u>Versuch</u>	13	CTC- oder OTC- Applikation
	14	
	15	
	16	
	17	
<u>Absetzzeit</u>	18	Versuchsfutter "Normal"
	19	Trinkwasser ohne Zusätze
<u>Versuch</u>	20	OTC- oder CTC- Applikation
	21	
	22	
	23	
	24	
<u>Versuchsende</u>	25	Entfernen des Venenkatheters

2.6.1. VORBEREITUNGSPHASE

Die jeweils am Vormittag des ersten Versuchstages eingestellten Ferkel erhielten an den Tagen 1 und 2 dasselbe Futter wie im Zuchtbetrieb. Am Tag 3 erfolgte die Umstellung auf das Versuchsfutter "Normal". Um Durchfall zu vermeiden, erhielt jedes Tier während drei Tagen ca. 10 Gramm Stullmisan^r (Fa. Veterinaria, Zürich) unter das Futter gemischt. Als Trinkwasser diente Leitungswasser.

Jeden Morgen wurden die Tiere gewogen, und die Körpertemperatur wurde rektal gemessen.

Die Protokollierung des Futterverzehrs und des Wasserverbrauches sowie des Wasserverlustes erfolgte in Form eines Tagestotals.

Die Vorbereitungsphase umfasste die Tage 1 - 9.

2.6.2. OPERATIONSPHASE

Am zehnten Tag erfolgte das operative Einsetzen des Venenkatheters (siehe 2.7.). Die Tiere der Varianten A und D wurden am Vormittag, B und C am Nachmittag operiert. Die Tage 11 und 12 dienten der Erholung. Futter und Wasser wurden wie in der Vorbereitungsphase verabreicht und registriert.

2.6.3. VERSUCHSPHASE

Die eigentliche Versuchsphase dauerte zwei Mal fünf Tage mit zwei Tagen Absetzzeit dazwischen. Bei den Durchgängen 1, 3 und 5 wurde während der ersten fünf Tage Chlortetrazyklin und während der zweiten fünf Tage Oxytetrazyklin, bei den Durchgängen 2, 4 und 6 zuerst Oxy- und dann Chlortetrazyklin verabreicht.

Angaben über die Fütterung sind dem Kapitel 2.4. zu entnehmen.

Die Registrierung von Futterverzehr, Trinkwasserverbrauch und Trinkwasserverlust ist in Kapitel 2.10. beschrieben. In Tabelle 8 ist der tägliche Arbeitsablauf während der Versuchsphase aufgezeichnet.

Tabelle 8: Arbeitsablauf während der eigentlichen Versuchsphase

Zeit	Arbeit	Blutprobe Nummer
0645-0725	Stallreinigung Tiere wägen und Körpertemperatur messen	
0730		1
0740-0750	Computer stoppen, Gefäße füllen und Waagen tarieren, Computer run	
0745	Fütterung restriktiv	
0830	Futterrückwaage restriktiv A und D	2
1000		3
1130		4
1330		5
1530		6
1545	Fütterung restriktiv A und D	
1630	Futterrückwaage restriktiv A und D	
1700		7
1900		8
2045		9
2230		10

2.7. OPERATIVE VENENKATHETERISIERUNG

2.7.1. VENENKATHETER

Es gelangte ein handelsüblicher Venenkatheter (Cavafix[®] Certo, B. Braun AG, Melsungen) zur Verwendung. Die Masse: Aussendurchmesser 1.7 mm, Innendurchmesser 1.1 mm, Katheterlänge 32 cm.

2.7.2. NARKOSE UND OPERATIONSVORBEREITUNG

Die gefasteten Tiere erhielten im Stall eine Mischspritze mit:

- Ketaminhydrochlorid (Narketan^r, Chassot et Cie AG, Köniz):
0.2 mg/kg KG
- Acepromazin (Stresnil^r, Jannsen AG, Baar):
0.05 mg/kg KG
- Atropin 1°/‰:
0.06 mg/kg KG

Im Operationssaal wurde die Inhalationsnarkose über eine Maske mit 2.5% Halothan im N₂O - O₂ - Gemisch (3 : 1) eingeleitet. Sobald eine ausreichende Narkosetiefe vorhanden war, wurden nach Bedarf noch 0.5 -1.0% Halothan zugemischt. Das Ferkel war in linker Seitenlage fixiert.

2.7.3. OPERATIONSMETHODE

Vorgegangen wurde nach Becker und Beglinger (1979), Griot (1986) und Gutzwiller (1986).

Das Operationsfeld wurde geschoren, gereinigt und desinfiziert. Der etwa fünf Zentimeter lange Hautschnitt ging von caudoventral nach craniodorsal durch die Mitte der Verbindungslinie vom rechten Schultergelenk zum rechten Unterkieferwinkel. Stumpf wurde in die Tiefe präpariert und die Vena jugularis externa freigelegt. Auf etwa fünf Zentimeter Länge musste die Vene aus dem umhüllenden Bindegewebe freipräpariert werden, um ein Abrutschen der Ligatur zu vermeiden.

Kaudal der vorgesehenen Kathetereinführungsstelle wurden zwei, kranial ein Faden (Mersilene^r 3 metric) um die Vene gelegt und mit Arterienklemmen fixiert. Durch Anspannen der Fäden konnte der Blutstrom unterbrochen werden. Der Katheter wurde durch eine Inzision in der Venenwand eingeführt und

bis zur Marke 20 cm vorgeschoben. Der kranial angelegte Faden wurde geknüpft und der Katheter mit den zwei kaudal angelegten Fäden fixiert. Nach Entfernung des Mandrains erfolgte eine Funktionskontrolle.

Durch eine Stichinzision, ca. vier bis fünf Zentimeter kaudal der rechten Ohrbasis wurde ein langer, vorn leicht gebogener Péan subkutan in das Operationsfeld vorgeschoben. Mit Hilfe eines aufgeschraubten Infusionsverlängerungsstückes, auf etwa vier Zentimeter abgeschnitten, wurde der Katheter mit dem Péan subkutan nach der Stichinzision geführt und herausgezogen, bis die Kupplung auf der Haut lag. Mit dem Deckel des Verlängerungsstückes wurde der Katheter abgeschlossen. Nicht resorbierbares Fadenmaterial (Supramid^r 3 metric) diente zur doppelten Fixation der Katheterkupplung auf der Haut, wobei eine dieser Fixationen unter strengster Schonung des Katheters durch das Material der Katheterkupplung hindurch ausgeführt wurde. Der Verschluss der Stichinzision erfolgte mit ein bis zwei Einzelknöpfen.

Die eigentliche Operationswunde wurde zweischichtig in der Muskulatur mit resorbierbarem Fadenmaterial (Vicryl^r 3 metric) und mit einer Reverdinnaht in der Haut mit nicht resorbierbarem Faden (Supramid^r 4 metric) verschlossen. Ein dehnbarer Klebeverband (Tensoplast^r) schützte die Katheteraustrittsstelle und die Operationswunde. Der Katheteransatz wurde mit einem doppelten Tesaband (mit Gazepolsterung dazwischen) abgedeckt.

2.7.4. KATHETERPFLEGE

Unmittelbar nach der Entfernung des Mandrains während der Operation wurde der Katheter mit 0.5 ml Heparinlösung (250 I.E. Héparine-Na pro ml NaCl_{phys}) gefüllt. An Tagen ohne Blutentnahmen erfolgte mindestens einmal täglich (nach der morgentlichen Wägung) eine Spülung des Katheters, worauf dieser wieder 0.5 ml Heparinlösung gefüllt wurde.

2.8. BLUTPROBENENTNAHME UND PROBENAUFBEREITUNG

Blutproben wurden wie folgt entnommen und aufgearbeitet:

- 1 ml Heparinlösung-Blutgemisch aspirieren und verwerfen (= Katheterinhalt)
- 3 ml Vollblut mit einer zentrifugierbaren Blutentnahmespritze mit Trennmittel (Monovetter, Sarstedt) entnehmen
- Katheter mit 0.5 ml Heparinlösung (250 I.E. Héparine-Na pro ml $\text{NaCl}_{\text{phys}}$) füllen und gut verschliessen
- Die Blutentnahmespritzen mindestens eine halbe Stunde zur Gerinnung in den Kühlschrank stellen
- Zentrifugation der Proben bei 3500 Umdrehungen pro Minute während zehn Minuten. Allfällige Fibringerinnsel von der Wand der Blutentnahmespritze lösen und Zentrifugation wiederholen
- Überstehendes Serum mit einer Transferpipette (Sarstedt, Nr. 86.1172) auf zwei Einmal-Reagiergefässe (Sarstedt, Nr. 72.690) gleichmässig verteilen
- Serumproben bis zur Analyse bei -18°C im Tiefkühler lagern

2.9. MIKROBIOLOGISCHE ANALYSE

Die Bestimmung der Chlor- und Oxytetracyklinkonzentration im Serum erfolgte durch einen standardisierten Agardiffusionstest nach Schifferli (1979) und Kavanagh (1963 und 1972).

2.9.1. TESTKEIM

Bacillus cereus var. *mycoides* (ATCC 11778) diente als Testkeim. Aus einem Lyophilisat wurde der Keim auf einer Blutagarplatte angezüchtet, nach 24 Stunden die gewachsenen Kolonien abgewaschen und auf vierzig Agarplatten verteilt (Difco, Antibiotic Medium 1; 0263-02-0). Die Inkubation er-

folgte für zehn Tage bei 30°C. Anschliessend wurden die Agaroberflächen dreimal mit Aqua dest. steril gewaschen und das Waschwasser für 30 Minuten auf 65°C erhitzt. Nach Zentrifugation und Abgiessen des Überstandes wurden die Zentrifugenröhrchen erneut mit Aqua dest. steril aufgefüllt, geschüttelt und 30 Minuten bei 65°C inkubiert. Dieses Vorgehen wurde noch zweimal wiederholt. Eine Verdünnungsreihe wurde angezüchtet, um den Sporengehalt der Suspension zu bestimmen, welche dann mit Aqua dest. steril auf ungefähr 2×10^7 Keime pro ml eingestellt wurde.

Portionen von 1 ml dieser Sporensuspension sind bei 4°C aufbewahrt worden (Haltbarkeit mehrere Monate).

2.9.2. TESTAGAR

Mit folgendem Vorgehen wurde der Testagar aufbereitet:

- 25.5 g Medium (Difco Antibiotic Medium 8; 0667.01) pro Liter H₂O. Sterilisieren (15 Minuten bei 121°C)
- Abkühlen lassen auf 50°C und 0.5 ml Sporensuspension pro Liter Agar zugeben
- 4.8 ml Agar in Petrischalen (Durchmesser 55 mm; Sarstedt Nr. 82.1193) giessen
- Die gegossenen Platten auf ebener Unterlage eine Stunde stehen lassen
- Mit einem Stanzwerkzeug ein Loch mit Durchmesser 10 mm aus der Mitte jeder Agarplatte herausstanzen

2.9.3. EICKURVE UND ERMITTLUNG DER BLUTSERUMSPIEGEL

Die Standardverdünnungen mit den Antibiotika wurden wie in Tabelle 9 und 10 dargestellt, vorbereitet.

Von diesen Verdünnungen wurde 0.1 ml in die ausgestanzten Löcher der Agarplatten pipettiert. Pro Verdünnung wurden drei Platten angesetzt.

Tabelle 9: Standardverdünnungen von Chlortetrazyklin

Röhrchennummer	1	2	3	4	5	6
hemmstofffreies Schweineserum						
1 : 2 verdünnt:	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
1 ml CTC* in Phosphatpuffer pH 4.5; µg/ml:	0.05	0.10	0.20	0.40	0.80	1.60
Endkonz. Chlor-tetrazyklin im Serum; µg/ml:	0.025	0.05	0.10	0.20	0.40	0.80

* CTC = Chlortetrazyklin- Reinsubstanz

Nachweisgrenze: 0.025 µg/ml Serum

Tabelle 10: Standardverdünnungen von Oxytetrazyklin

Röhrchennummer	1	2	3	4	5	6
hemmstofffreies Schweineserum						
1 : 2 verdünnt:	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
1 ml OTC* in Phosphatpuffer pH 4.5; µg/ml:	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00	8.00
Endkonz. Oxy-tetrazyklin im Serum; µg/ml:	0.125	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00

* OTC = Oxytetrazyklin- Reinsubstanz

Nachweisgrenze: 0.125 µg/ml Serum

Weiteres Vorgehen wie bei Chlortetrazyklin.

Eichkurven:

Nach einer Stunde bei Zimmertemperatur wurden die Platten während sechzehn Stunden bei 30°C inkubiert. Auf einem von unten erleuchteten Millimeterraster wurde dann die Hemmhofgrösse abgelesen und für die drei Platten der entsprechenden Verdünnung gemittelt.

Auf einem Rechner (Hewlett-Packard 91) wurde für die Wertepaare Standardverdünnung - zugehöriger Hemmhofdurchmesser eine Regressionsgerade bestimmt.

Zur Kontrolle wurde das Bestimmtheitsmass ermittelt. Bei Werten unter 0.99 musste die Analyse wiederholt werden.

Analyse der Serumproben:

0.1 ml Serum und 0.3 ml Phosphatpuffer (pH 4.5) wurden gemischt und je 0.1 ml der Verdünnung in das Stanzloch dreier Testagarplatten eingefüllt. Das Stanzloch musste genau voll sein. Die Platten wurden wie die Standardplatten behandelt und abgelesen.

Aus dem Hemmhofdurchmesser der Serumproben konnte mittels der Regressionsgleichung die Chlor- bzw. Oxytetracyklkonzentration berechnet werden.

2.10. MESSUNG DES FUTTERVERZEHR, DES WASSERVERBRAUCHES UND DES WASSERVERLUSTES

Während der Versuchsphase wurden Trinkwasserverbrauch, Futterverzehr bei ad libitum-Fütterung (Varianten B und C) und Trinkwasserverlust bei den Varianten A und B (Trinkwassermedikation) elektronisch registriert.

Bei den Varianten C und D wurde das vergeudete Wasser in einem unter dem Trinkwassernippel angebrachten Gefäss gesammelt und täglich zurückgewogen.

Die restriktiv gefütterten Varianten A und D erhielten das Futter in einem Behälter mit Futterloch zugeteilt.

2.10.1. APPARATE UND INSTALLATIONEN

Acht Präzisionswaagen (PE 6, mit Datenausgangsoption 016, Fa. Mettler, Volketswil) registrierten folgende Parameter:

Waage 1	->	Wasserverbrauch	Variante A
Waage 2	->	Wasserverlust	Variante A
Waage 3	->	Wasserverbrauch	Variante B
Waage 4	->	Wasserverlust	Variante B
Waage 5	->	Futtermittelverbrauch	Variante B
Waage 6	->	Wasserverbrauch	Variante C
Waage 7	->	Futtermittelverbrauch	Variante C
Waage 8	->	Wasserverbrauch	Variante D

Die Trinkwassernippel bei den Varianten A und B waren in Holzkisten angebracht, so dass die Ferkel nur durch eine herausgeschnittene Öffnung zum Trinkwasser gelangen konnten. Gleichzeitig schloss diese Öffnung möglichst eng um den Kopf der Tiere, um vergeudetes Wasser vollständig über einen Trichter mit Schlauchverbindung auf die Wasserverlustgefäße abfließen zu lassen.

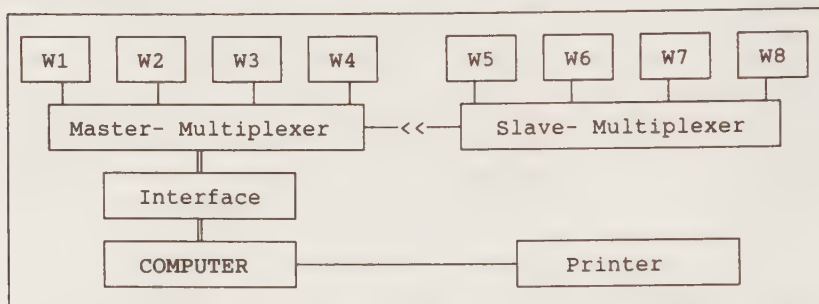
Auch die Futterwaagen 5 und 7 waren in Holzkisten mit Futterloch montiert. Da diese zwei Waagen nicht problemlos vom Stallgang aus abzulesen waren, umfasste die Installation zusätzlich eine Zweitanzeige (GE 48, Fa. Mettler, Volketswil). In der Dissertation von Müller (1988) sind die technischen Installationen abgebildet.

Die Waagen 5 bis 8 wurden über einen ersten (Slave-) Multiplexer (5-Kanal-Linienwähler CL 310, Fa. Mettler, Volketswil; Schnittstellenkonfiguration 300 Baud, 8 Bits, 2 Stopbits, None Parity) an den ersten Kanal eines zweiten (Master-) Multiplexers angeschlossen. Die Waagen 1 bis 4 gelangten direkt an den Master-Multiplexer, der über ein RS 232 - Interface (CL 249, Fa. Mettler, Volketswil) mit einem Computer Bondwell BW8 verbunden war.

Die Schnittstellenkonfiguration des Computers: 9600 Baud,

8 Bits, 2 Stopbits, None Parity. Am Computer war zusätzlich ein Printer Epson P40 parallel angeschlossen. Die elektronischen Installationen sind in Abbildung 1 aufgezeichnet.

Abbildung 2: Elektrische Installationen



2.10.2. ERFASSUNGSPROGRAMM

Das Erfassungsprogramm für den Computer Bondwell Bw8 umfasst folgende Teilroutinen:

- Abfrage der aktuellen Waagenstände (Waagen 1 - 8)
- Sortierung der abgefragten Werte nach Waagennummer
- Ausdruck der Messzeit, der Waagenwerte und der Differenz zu den Waagenwerten der vorhergehenden Ablesung auf dem Printer
- Abspeicherung von Uhrzeit und Waagenwerten auf einer Diskette

Diese Teilroutinen wurden alle zehn Minuten wiederholt.

2.10.3. AUSWERTUNGSPROGRAMM

Jeweils nach Abschluss eines Versuchsdurchganges wurden die Daten mittels eines File-Linkprogrammes (Datenübertragungsprogramm via Schnittstelle RS 232C) auf einen Personalcomputer IBM XT übertragen. Dort erfolgte die Auswertung der Daten über ein Spezialprogramm (Fa. Rely Soft, Zürich) mit folgenden Möglichkeiten:

- Jeder Versuchstag für jede Variante ausgewertet nach:
 - Futterverzehr
 - Wasserverbrauch und Wasserverlust
 - Wasseraufnahme
- Erfassen der Blutserumkonzentrationen von Chlor- und Oxytetracyclin
- Statistik für jeden Versuchstag und jede Variante
- Ausdruck der Ergebnisse für jeden Versuchstag und jede Variante
- Grafiken mit Futterverzehr, Wasseraufnahme und Blutserumwerten

2.11. DEFINITION DER FUTTERVERZEHR- UND TRINKPARAMETER

<u>Versuchstag:</u>	Von 07:50 Uhr bis 07:40 Uhr des folgenden Tages. Alle statistischen Werte wurden für diesen Zeitraum berechnet.
<u>Futterverzehr:</u>	Aufgenommene Futtermenge pro Versuchstag.
<u>Mahlzeitenparameter:</u>	Die minimal verzehrte Futtermenge die eine einzelne Mahlzeit ausmachte, betrug zehn Gramm. Die Waagen 5 und 7

mussten also ≥ 10 Gramm Differenz zur vorhergehenden Ablesung zeigen, damit eine Mahlzeit registriert wurde. Aus diesen Voraussetzungen ergaben sich Anzahl und Grösse der Mahlzeiten.

Mahlzeitenintervall: Durchschnittliche Zeit zwischen zwei Mahlzeiten, berechnet für den Zeitraum zwischen erster und letzter Mahlzeit des betrachteten Versuchsabschnittes.

Wasserverbrauch: Trinkwassermenge, die aus den Vorratsgefässen auf den Waagen 1, 3, 6 und 8 verbraucht wurde.

Wasserverlust: Trinkwassermenge, die auf den Waagen 2 und 4, respektive in den Wasserverlustgefässen bei den Varianten C und D aufgefangen wurde.

Wasseraufnahme: Differenz zwischen den Waagen 1 (Wasserverbrauch) und 2 (Wasserverlust) für Variante A bzw. den Waagen 3 und 4 für Variante B.
Differenz zwischen Wasserverbrauch während eines Versuchstages (Tages-total von Waage 6 bzw. Waage 8) und Wasserverlust (Tagestotal der Wasserverlustgefässe) bei den Varianten C bzw. D
Die Wasseraufnahme entsprach also der effektiv getrunkenen Wassermenge.

Trinkparameter:

Die minimale Wasseraufnahme, die als einzelner Trinkakt registriert wurde, betrug bei den Varianten A und B $\geq$ zehn Gramm Differenz der Waagen 1 und 2 bzw. 3 und 4.

Da bei den Varianten C und D nur das Versuchstagestotal des Wasserverlustes bestimmt wurde, wurde die minimale Verbrauchsmenge ab den Waagen 6 (Variante C) und 8 (Variante D) auf $\geq$ fünfzehn Gramm festgesetzt.

Ein Trinkakt wurde also bei den Varianten C und D registriert, wenn der Wasserverbrauch $\geq$ fünfzehn Gramm betrug.

Trinkintervall:

Durchschnittliche Zeit zwischen zwei Trinkakten, berechnet für den Zeitraum zwischen erstem und letztem Trinkakt des betrachteten Versuchsabschnittes.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Versuchsdurchgänge konnten ohne gesundheitliche Störungen der Versuchstiere von März bis August 1987 durchgeführt werden.

Die folgenden Ergebnisse sind, wenn nicht anders bezeichnet, als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Falls relative Werte aufgeführt sind, ist für die praxisübliche Variante D der Wert 100 eingesetzt worden.

Für Serumkonzentrationen unter der Nachweisgrenze (Kapitel 2.9.3.) wurde bei allen Berechnungen Null eingesetzt.

3.1. FUTTERVERZEHR - TAGESZUWACHS - FUTTERVERWERTUNG

Beim Einstellen waren die Ferkel $36,7 \pm 3,8$ Tage alt. Tabelle 11 informiert über das Körpergewicht, den Futterverzehr, den Tageszuwachs und die Futterverwertung vom Einstellen bis zur Operation (Tage 1 - 9, siehe 2.6.1.).

Tabelle 11: Gewichtsentwicklung und Futterverzehr vom Einstellen bis zur Operation

		Variante			
		A	B	C	D
Ø Körpergew. b. Einstellen	kg	9.01±1.2	8.29±1.2	8.34±0.9	9.51±0.9
	rel	94.7	87.2	87.7	100
Ø Körpergew. v.d. Operation	kg	10.51±1.6	10.82±1.9	11.15±1.4	11.50±1.1
	rel	91.4	94.1	96.7	100
Futterverzehr pro Tier total	g	2925± 983	3688±1434	4349±1093	3469± 847
	rel	84.3	106.3	125.4	100
Ø Tageszuwachs	g	167± 229	281± 135	312± 90	221± 187
	rel	75.6	127.1	141.2	100
FVK ¹⁾					
	rel	2.27±1.02 110.7	1.47±0.29 71.1	1.56±0.20 76.1	2.05±1.18 100

¹⁾ FVK = Durchschnittlicher Futterverwertungskoeffizient

Erwartungsgemäss wiesen die ad libitum gefütterten Varianten B und C einen deutlich höheren Futterverzehr und einen höheren Tageszuwachs auf. Unter Praxisbedingungen wird für Absatzferkel im Gewichtsabschnitt von 8 bis 12 kg ein Tageszuwachs von 200 bis 300 g (Büenfeld und Schneider, 1983), 250 bis 300 g (Gerwig et al., 1980) und 300 bis 350 g (Friessecke, 1984; Kirchgessner, 1987) erwartet. Bei den restriktiv gefütterten Varianten A und D wurden diese Werte nicht erreicht, da in den ersten Tagen nach dem Einstallen die Tiere eine Gewichtseinbusse erlitten, bevor sie sich an die beschränkten Fresszeiten gewöhnten. Die relativ grossen individuellen Unterschiede im Körpergewicht führten zu grossen Streuungen beim durchschnittlichen Futterverzehr und beim Tageszuwachs.

Der Futterverwertungskoeffizient sollte nach Kirchgessner (1987) im Bereich von 1.7 bis 1.85 liegen. Wie erwartet, wiesen die Varianten A und D die schlechteren Werte auf als die ad libitum gefütterten Tiere.

Tabelle 12 informiert über das Körpergewicht zu Beginn und Ende der eigentlichen Versuchsphase (Tage 13 bis 17 und 20 bis 24, siehe 2.6.3.), über den Futterverzehr, den Tageszuwachs und die Futterverwertung während der zehn Versuchstage.

Wie geplant lag während der eigentlichen Versuchsphase der Futterverzehr der Varianten B und C deutlich über dem der Behandlungen A und D. Im Gewichtsbereich von 12 bis 18 kg erwarten Büenfeld und Schneider (1983) einen Tageszuwachs von 400 bis 500 g, Gerwig et al. (1980) 380 bis 430 g, Friessecke (1984) 350 bis 385 g und Kirchgessner (1987) 400 bis 440 g. Die durchschnittlichen Werte aller Varianten lagen in diesem Bereich. Der Futterverwertungskoeffizient sollte nach Kirchgessner (1987) zwischen 1.78 und 2.00 liegen, was für die Varianten A, B und C zutraf. Bei Variante D war wie in der Vorbereitungsphase eine grosse Streuung zu verzeichnen, und der aus den Werten der Einzeltiere berechnete durch-

Tabelle 12: Gewichtsentwicklung und Futterverzehr
während der zehn Versuchstage

		Variante			
		A	B	C	D
Ø Körpergew. Versuchsbeginn	kg rel	11.18±1.8 91.4	11.62±2.1 95.0	12.08±2.0 98.8	12.23±1.3 100
Ø Körpergew. Versuchsende	kg rel	15.08±2.3 92.3	17.03±3.7 104.3	17.80±3.6 109.0	16.33±2.2 100
Futterverzehr pro Tier total	g rel	6348±1472 90.3	8512±2895 121.1	9441±2508 124.3	7029±1770 100
Ø Tageszuwachs	g rel	359± 99 98.9	439± 142 120.9	483± 136 133.1	363± 139 100
FVK ¹⁾	rel	1.80±0.33 83.3	1.94±0.22 89.8	1.97±0.11 91.2	2.16±0.79 100

¹⁾ Durchschnittlicher Futterverwertungskoeffizient

schnittliche Futterverwertungskoeffizient lag über der Norm. Bei allen Daten der Tabellen 11 und 12 fallen die erheblichen Streuungen auf. Auch unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Körpergewichte streuten Futterverzehr, Tageszuwachs und Futterverwertungskoeffizient sehr stark.

In der Vorbereitungsphase lag die Hauptursache dafür in der individuell unterschiedlichen Anpassungsgeschwindigkeit an die Installationen und das Fütterungsregime. Während der eigentlichen Versuchsphase waren die individuellen Streuungen etwas weniger ausgeprägt; die Vorbereitungsphase genügte zu einer ausreichenden Anpassung.

In Abbildung 3 ist der durchschnittliche tägliche Futterverzehr der vier Varianten über den ganzen Versuch dargestellt, in Abbildung 4 die Gewichtsentwicklung. In beiden Abbildungen sind die Auswirkungen der Operation deutlich zu erkennen. Die geringen Werte am Operationstag waren vor

allem dem Nahrungsentzug während zwölf Stunden vor bis drei Stunden nach der Narkose zuzuschreiben. Aber auch in der Erholungsphase (siehe 2.6.2.) lag der Futterverzehr deutlich tiefer, bis er sich am ersten Versuchstag normalisierte. Der Futterverzehr der Behandlungen B und C stieg während der ersten drei Tage der Versuchsphase 1 (siehe 2.6.3.) deutlich an und sank in den letzten zwei Tage wieder ab. Bei den Varianten A und D stieg der Verzehr am zweiten Tag deutlich an und schwankte für die restlichen Tage um diesen Wert. In der Versuchsphase 2 stieg der Verzehr der Behandlungen A, B und C am zweiten Tag deutlich an und schwankte für den Rest der Versuchszeit um diese Grösse. Der Verzehr bei Variante D erreichte am dritten Tag einen maximalen Wert und sank dann wieder ab.

Die Applikation des Tetrazyklins schien den Appetit der Ferkel vorerst zu stimulieren. Allerdings stieg der Futterverzehr bei allen Varianten am ersten Tag der Absetzzeit zwischen den beiden Versuchsphasen (siehe 2.6.3.) ebenfalls an. Es schien, dass auch der Wechsel auf nicht mediziertes Futter oder Trinkwasser den Appetit kurzfristig förderte. Die Gewichtsentwicklung (siehe Abbildung 4) verlief dem Futterverzehr entsprechend. Der Tageszuwachs stieg in beiden Versuchsphasen bei allen Behandlungen bis zum dritten Tag leicht an und ging dann etwas zurück.

Abbildung 3: Futterverzehr während des ganzen Versuches

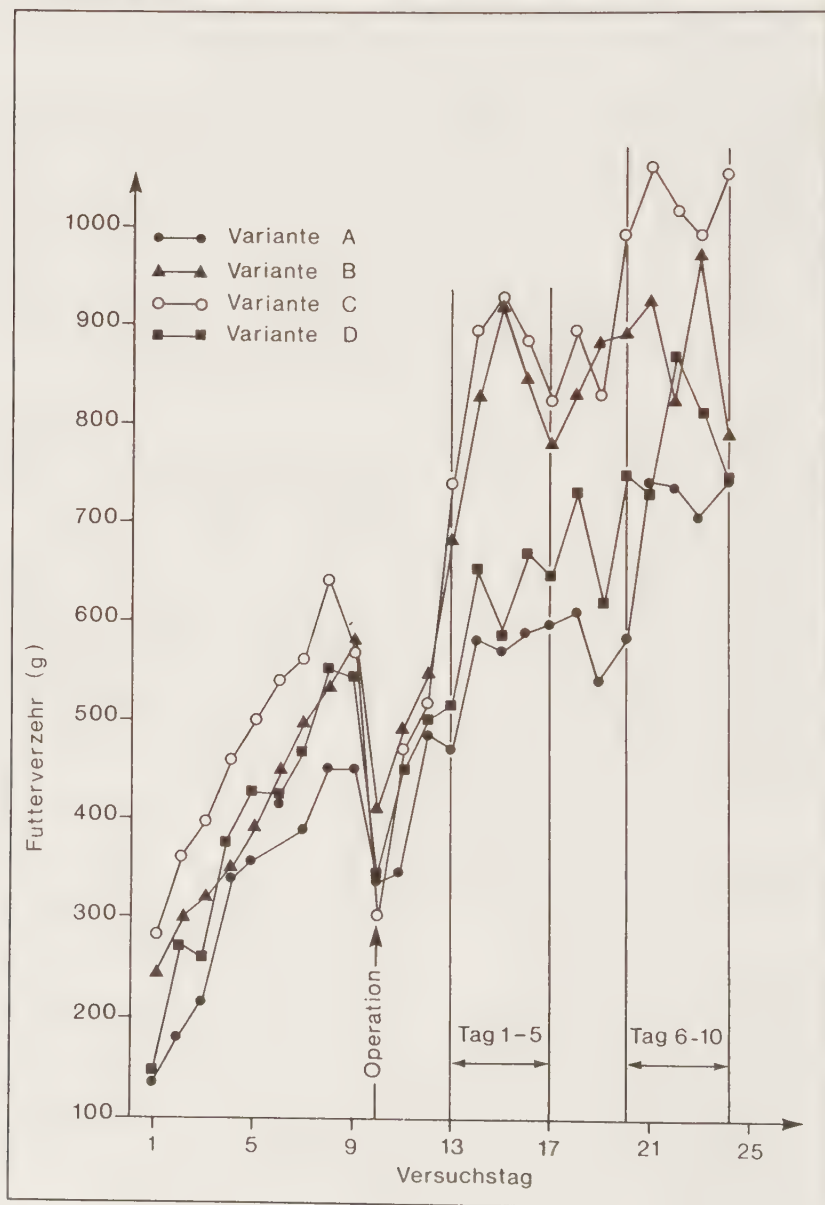
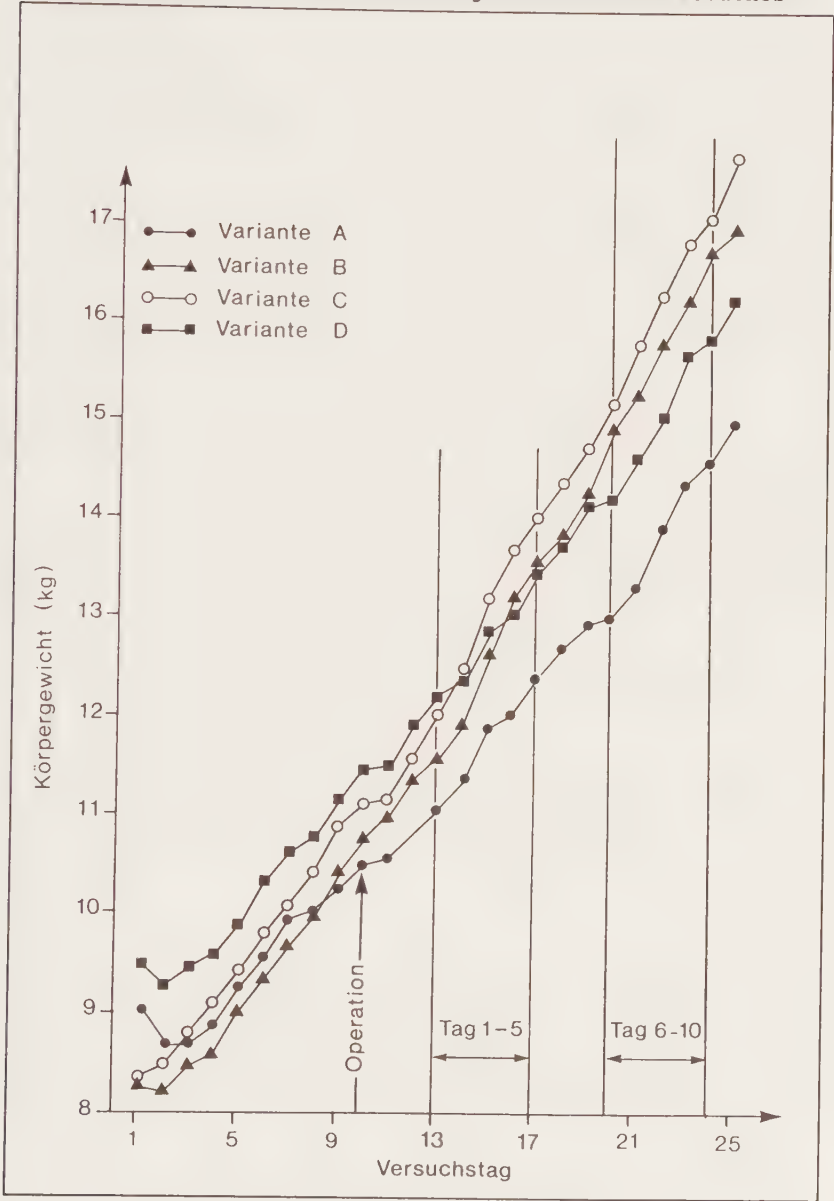


Abbildung 4: Gewichtsentwicklung während des Versuches



3.2. TETRAZYKLINGEHALT IN FUTTER UND TRINKWASSER

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der laufenden Tetrazyklin-gehaltsbestimmungen in Medizinalfutter und Trinkwasser aufgeführt.

Das "Med-CTC" (siehe 2.3.) musste nach drei Versuchsdurchgängen neu hergestellt werden, da der Chlortetrazyklingehalt um mehr als zehn Prozent zurückgegangen war.

Tabelle 13: Chlor- und Oxytetrazyklingehalt in Medizinalfutter und Trinkwasser

	Chlortetrazyklin	Oxytetrazyklin	Sollwert
Futter ¹⁾ mg/kg	292.2 ± 25.9	295.1 ± 20.1	300
Trinkwasser ²⁾ mg/l	200.4 ± 18.7	199.4 ± 16.5	200

¹⁾ Werte aus sieben Bestimmungen im Labor unseres Institutes und einer Bestimmung der FAG Grangeneuve ermittelt

²⁾ Werte bestimmt aus den Trinkwasserdoppelproben, die an jedem Versuchstag am Tränkenippel entnommen wurden

Die durchschnittlichen Gehalte an Tetrazyklin in Futter und Trinkwasser entsprachen den Sollwerten, so dass für die weiteren Berechnungen der Tetrazyklingehalt im Futter mit 300 mg pro kg und im Trinkwasser mit 200 mg pro Liter eingesetzt wird.

Um eine Beeinflussung des Tetrazyklingehaltes im Trinkwasser durch eine schwankende Qualität des Leitungswassers auszuschliessen, wurde diese im Laufe des Versuches viermal überprüft. Die Analysen wurden vom Labor der Städtischen Wasserwerke Zürich ausgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Trinkwasseranalysen

Leitfähigkeit (microsiemens/cm)	264.13 ± 33.87
pH	8.15 ± 0.18
Karbonathärte (mmol/l)	1.34 ± 0.14
Gesamthärte ¹⁾ (mmol/l)	1.54 ± 0.17
Kalziumhärte (mmol/l)	1.27 ± 0.11
Magnesiumhärte (mmol/l)	0.27 ± 0.07

¹⁾ Gesamthärte = Kalziumhärte + Magnesiumhärte

Die Streuungen der angegebenen Werte, insbesondere der Gesamthärte, sind relativ gering, so dass die Verfügbarkeit der Tetrazykline kaum durch schwankende Trinkwasserqualität beeinflusst wurde.

3.3. TETRAZYKLIN-BLUTSPIEGEL BEI DEN VIER VARIANTEN

In den Abbildungen 5 bis 8 sind die mittleren Blutspiegel der vier Varianten für Chlor- und Oxytetrazyklin über die fünf Versuchstage dargestellt. Der schattierte Bereich stellt die Schwankungen zwischen Minimum und Maximum dar.

Die erreichten mittleren Blutkonzentrationen lagen für Chlortetrazyklin durchschnittlich höher als für Oxytetrazyklin. Die für eine ausreichende Wirkung der Tetrazykline geforderte Mindestkonzentration im Serum von 0.5 µg/ml (Trolldenier, 1977) wurde bei Oxytetrazyklin in keiner Variante erreicht.

Die durchschnittlichen Chlortetrazyklinkonzentrationen lagen

bei Variante B für mindestens zwölf Stunden pro Tag über dem Schwellenwert von 0.5 µg/ml. Bei Variante C wurde diese Konzentration vom Abend des ersten Versuchstages an gleichmässig leicht überschritten. Variante D wies über zwei bis fünfzehn Stunden pro Versuchstag eine Chlortetrazyklinkonzentration über 0.5 µg/ml auf, bei Variante A wurde dieser kritische Wert nur an den Versuchstagen 1, 2 und 5 für zwei bis sechs Stunden überschritten.

Der Chlortetrazyklin-Blutspiegel liess bei Variante D wegen der zweimaligen rationierten Fütterung die deutlichsten Schwankungen erkennen. Diese Verlaufskurve zeigte als einzige auch eine geringe Kumulation, das heisst, mit zunehmender Versuchsdauer stieg der Blutspiegel leicht an.

In allen vier Varianten schwankten die Chlortetrazyklinspiegel deutlich stärker als die Oxytetrazyklinspiegel. Auch die minimal und maximal erreichten Konzentrationen streuten bei Chlortetrazyklinapplikation mehr.

Am ersten Versuchstag gab es bei jeder Variante Einzeltiere, bei denen kein Oxytetrazyklin im Serum nachgewiesen werden konnte. Bei Variante D war dies bei allen Blutentnahmzeitpunkten während der fünf Versuchstage der Fall, obschon die minimal aufgenommene Dosis 7.5 mg Oxytetrazyklin pro kg Körpergewicht betrug (siehe 3.4.3.).

Die Minima bei Chlortetrazyklinapplikation lagen bei den ad libitum gefütterten Varianten B und C höher als bei den Varianten A und D. Bei Variante D war auch die Minimumskurve deutlich zweigipflig.

Die höchsten Chlortetrazyklinkonzentrationen konnten bei Variante D gefunden werden. Zwei bis vier Stunden nach vollständigem Verzehr der Futterration wurden bis 2.3 µg Chlortetrazyklin pro ml Serum nachgewiesen.

Abbildung 5: Durchschnittliche Blutspiegel bei Variante A

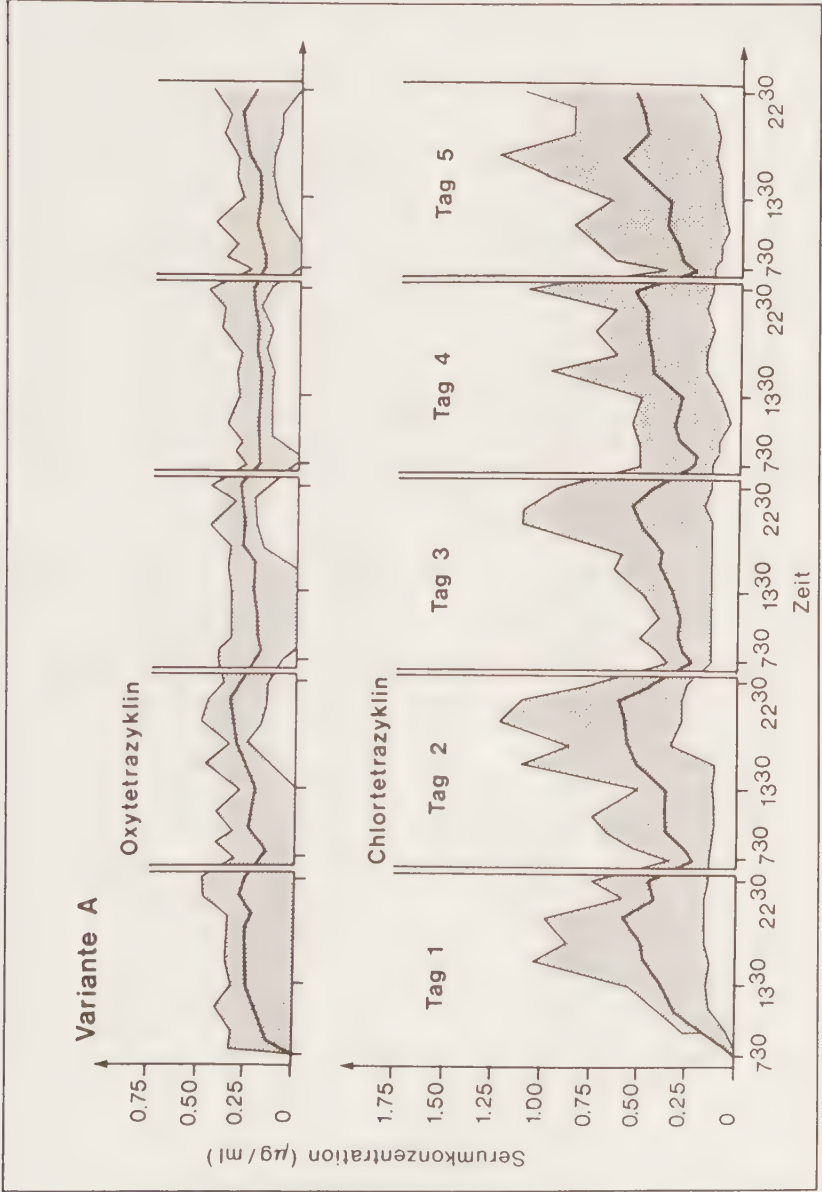


Abbildung 6: Durchschnittliche Blutspiegel bei Variante B

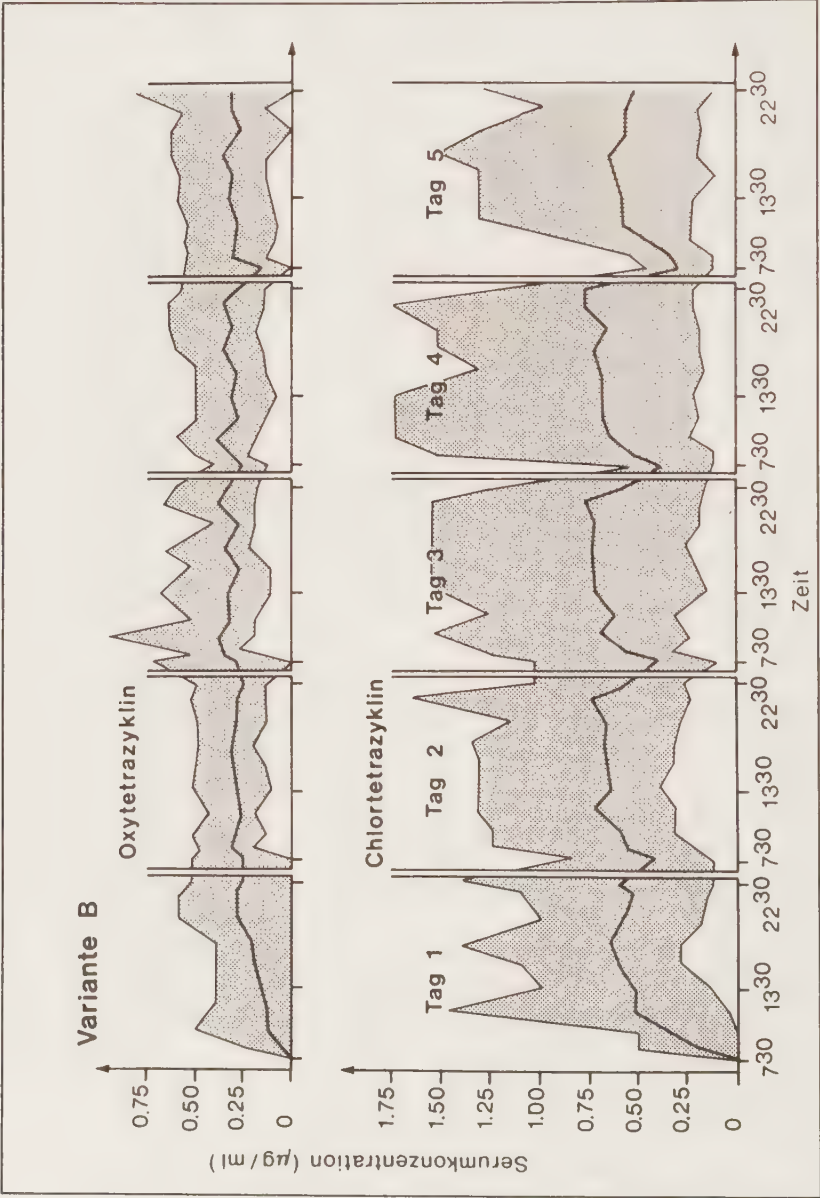


Abbildung 7: Durchschnittliche Blutspiegel bei Variante C

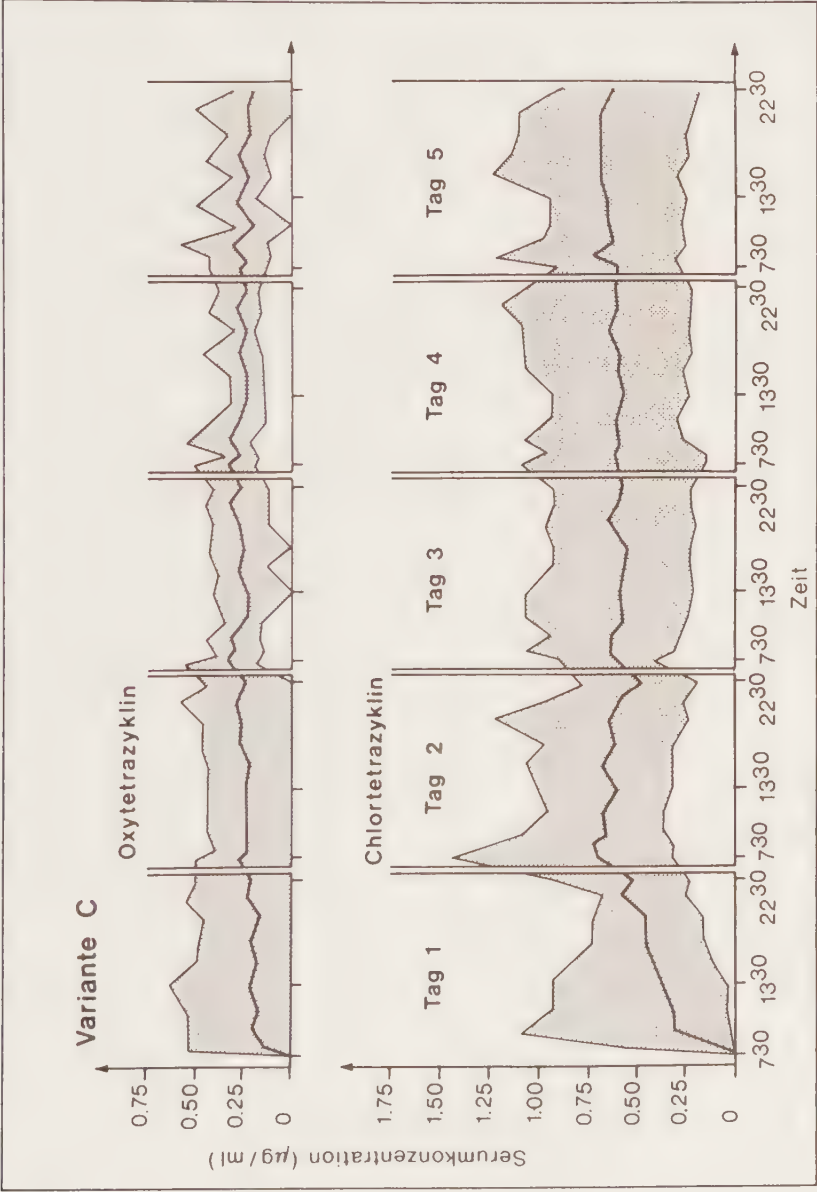
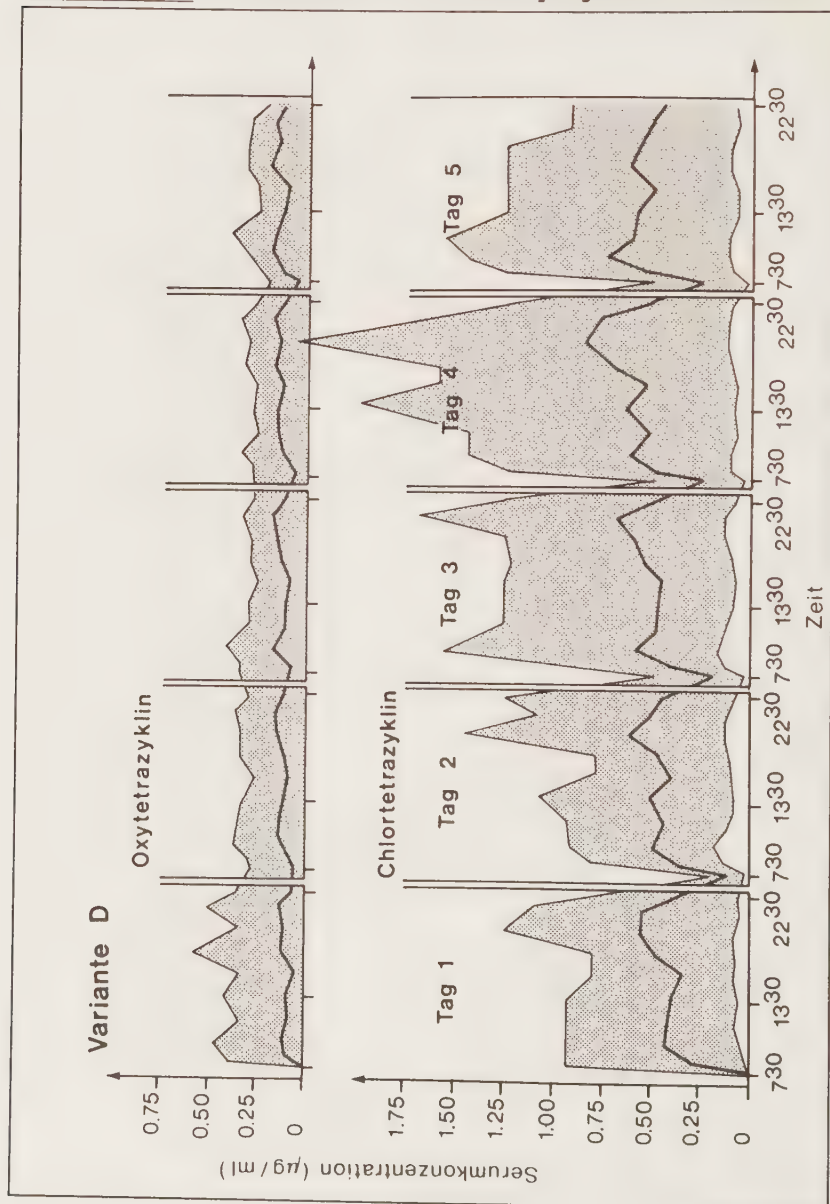


Abbildung 8: Durchschnittliche Blutspiegel bei Variante D



3.4. EINFLÜSSE AUF DIE TETRAZYKLIN-BLUTSPIEGEL

Um die Unterschiede zwischen den Blutspiegeln von Chlor- bzw. Oxytetracyklin zu erklären, werden verschiedene Einflussfaktoren herangezogen: Futterverzehr und Wasseraufnahme (3.4.1.), Stall- und Aussenklima (3.4.2.) und die tatsächlich aufgenommene Dosis an Tetracyklin (3.4.3.).

3.4.1. FUTTERVERZEHR UND WASSERAUFNAHME

In Tabelle 15 sind der durchschnittliche Futterverzehr und die durchschnittliche Wasseraufnahme pro Versuchstag aufgelistet. Zusätzlich sind der niedrigste und der höchste Wert innerhalb einer Variante angegeben.

Tabelle 15: Durchschnittlicher Futterverzehr und durchschnittliche Wasseraufnahme pro Versuchstag

	Versuchstage 1 - 5		Versuchstage 6 - 10	
Variante	Futter [g]	Wasser [g]	Futter [g]	Wasser [g]
A Min - Max	564 ± 133 442 - 793	1210 ± 246 978 -1642	705 ± 175 478 - 868	1573 ± 392 860 -1992
B Min - Max	817 ± 309 475 -1356	1655 ± 762 941 -2839	886 ± 283 485 -1318	1779 ± 449 1414 -2413
C Min - Max	860 ± 256 582 -1277	1709 ± 380 1143 -2176	1029 ± 270 610 -1453	2133 ± 393 1542 -2471
D Min - Max	618 ± 191 363 - 817	1567 ± 412 1101 -1997	787 ± 193 549 - 999	1955 ± 249 1649 -2311

Der Futterverzehr war bei den ad libitum gefütterten Tieren B und C grösser als bei den restriktiv gefütterten Tieren A und D. Der Verzehr der futtermedizierten Varianten C und D lag bei ad libitum und restriktiver Fütterung höher als bei

den wassermedizierten Varianten A und B.

Die Wasseraufnahme war in den ersten fünf Versuchstagen bei den ad libitum gefütterten Varianten B und C höher, in den Versuchstagen 6 bis 10 bei den füttermedizierten Varianten C und D. Die Tiere der Variante A frassen und tranken am wenigsten.

Die Verzehrswerte streuten sehr stark, abhängig in erster Linie vom unterschiedlichen Körpergewicht der Versuchstiere.

In diesem Zusammenhang interessierte das Verhältnis Wasseraufnahme/Futterverzehr. In Tabelle 16 sind die Mittelwerte der entsprechenden Quotienten aufgelistet, die aus der Wasseraufnahme und dem Futterverzehr, beide Werte in Gramm, gebildet wurden.

Tabelle 16: Verhältnis Wasseraufnahme/Futterverzehr

Variante: Futter	Medikation	durchschnittl. Quotient
A + D: restriktiv	Futter + Wasser	2.40 ± 0.38
C + B: ad libitum	Futter + Wasser	2.09 ± 0.45
A: restriktiv	Wasser	2.22 ± 0.34
D: restriktiv	Futter	2.58 ± 0.36
B: ad libitum	Wasser	1.98 ± 0.40
C: ad libitum	Futter	2.12 ± 0.50

Die restriktiv gefütterten Ferkel tranken im Verhältnis zur Futteraufnahme mehr Wasser (2.40 ± 0.38 g/g Futter) als die ad libitum gefütterten Tiere (2.09 ± 0.45 g/g Futter). Dieser Unterschied konnte in einem Mittelwertsvergleich (t-Test, unabhängige Stichproben) mit zehn Prozent Irrtumswahrscheinlichkeit gesichert werden.

Die mit Medizinalfutter behandelten Varianten C und D tranken mehr Wasser als die trinkwassermedizierten A und B. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant.

In Tabelle 17 sind einige Werte aus der Literatur aufgelistet, die angeben, wieviel g Wasser pro g Futter aufgenommen werden.

Tabelle 17: Verhältnis Wasseraufnahme/Futtermittelverzehr
in der Literatur

	Quotient*	Literatur
0.1 % NaCl im Futter 3.0 % NaCl im Futter	2 3.5	<u>Agriculture Research Council (1981)</u>
Ferkel Mastschweine	2.7 - 3.2 2.0 - 2.3	<u>Blum (1984)</u>
Ferkel	2.0 - 2.3	<u>Kirchgessner (1987)</u>
Mastschweine	2.7 - 3.3	<u>Gerwig et al. (1980)</u>

* g Wasseraufnahme pro g Futtermittelverzehr (umgerechnet auf luftgetrocknetes Futter)

Die Werte aus unseren Versuchen lagen im Bereich, der von Kirchgessner (1987) und dem Agriculture Research Council (1981) angegeben wird. Die anderen Literaturangaben liegen zum Teil wesentlich höher. Das Agriculture Research Council (1981) weist auf die Abhängigkeit dieser Grösse vom NaCl-Gehalt des Futters, dem Körpergewicht und der Umgebungstemperatur hin.

3.4.2. STALL- UND AUSSENKLIMA

Futtermittelverzehr und Wasseraufnahme unterliegen auch Einflüssen des Stall- und Aussenklimas (Gerwig et al., 1980; Sambras, 1978). Temperatur und Luftfeuchtigkeit im Stall wurden mit einem Thermohygrographen aufgezeichnet (siehe 2.2.). Angaben der Schweizerischen Meteorologischen Zentralanstalt über Aussentemperatur, Aussenluftfeuchtigkeit und Luftdruck während der Versuchstage wurden in den Abbildungen 7 - 9 mit dem Futtermittelverzehr und der Wasseraufnahme verglichen. Dazu wurden die Futtermittelverzehrswerte der vier Tiere eines Versuchsdurchganges addiert, weil sie dem Stall- und Aussenklima gleichermassen ausgesetzt waren. Auch die Wasseraufnahmen

Tabelle 18: Legende zu den Abbildungen 7 - 9

Futterverzehr aller vier Tiere (kg):	"F"	* ——— *
Wasseraufnahme aller vier Tiere (kg):	"W"	○ ——— ○
Ø Temperatur Stall (°C):	"Temp"	△ ——— △
Ø Aussentemperatur (°C):	"Temp"	□ ——— □
Ø relative Luftfeuchtigkeit Stall (%):	"RF"	▲ ——— ▲
Ø relative Aussenluftfeuchtigkeit (%):	"RF"	■ ——— ■
Luftdruck Mittagswert (Hektopascal):	"LD"	● ——— ●

der vier Tiere wurden addiert.

Die Stalltemperatur konnte während des ganzen Versuches auf 20 ± 1.5 °C gehalten werden. Ein Einfluss auf Futterverzehr und Wasseraufnahme war bei diesen geringen Schwankungen nicht zu erwarten. Auch die relative Luftfeuchtigkeit im Stall war nur relativ geringen Schwankungen unterworfen. Ein Einfluss der Aussentemperatur auf Futterverzehr und Wasseraufnahme ist aus den Abbildungen 7 - 9 nicht zu ersehen. Zwischen Wasseraufnahme und der relativen Aussenluftfeuchtigkeit schien jedoch eine gewisse Abhängigkeit zu bestehen. Während einiger Versuchsabschnitte ging eine erhöhte Aussenluftfeuchtigkeit mit einer geringeren Wasseraufnahme einher und umgekehrt. An anderen Versuchstagen bestand dieser Zusammenhang nicht, sogar höhere Wasseraufnahmen bei höherer Luftfeuchtigkeit konnten gefunden werden.

Ein höherer Luftdruck ging an verschiedenen Versuchstagen mit einer niedrigeren Wasseraufnahme einher. Doch auch in diesem Vergleich war der umgekehrte Fall zu finden: Bei höherem Luftdruck wurde mehr Wasser aufgenommen. Ansteigender Luftdruck und höherer Futterverzehr verliefen an einigen Versuchstagen parallel, an andern Tagen wurde bei erhöhtem Luftdruck ein niedrigerer Futterverzehr registriert.

Der in den meisten Versuchen beobachtete Anstieg von Futterverzehr und Wasseraufnahme am zweiten Tag war auf die Ange-

Abbildung 7: Klimaparameter, Futterverzehr und Wasseraufnahme, Vers 1 und 2

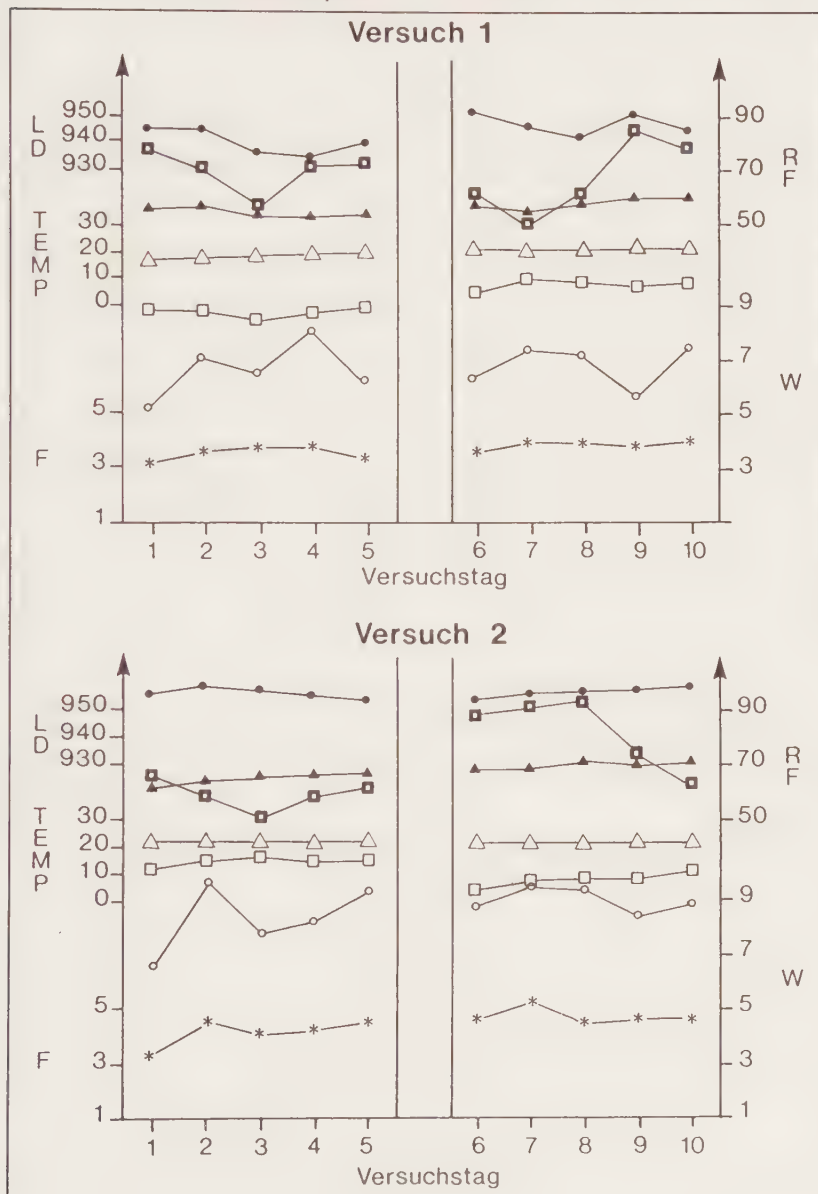


Abbildung 8: Klimaparameter, Futterverzehr und Wasseraufnahme, Vers 3 und 4

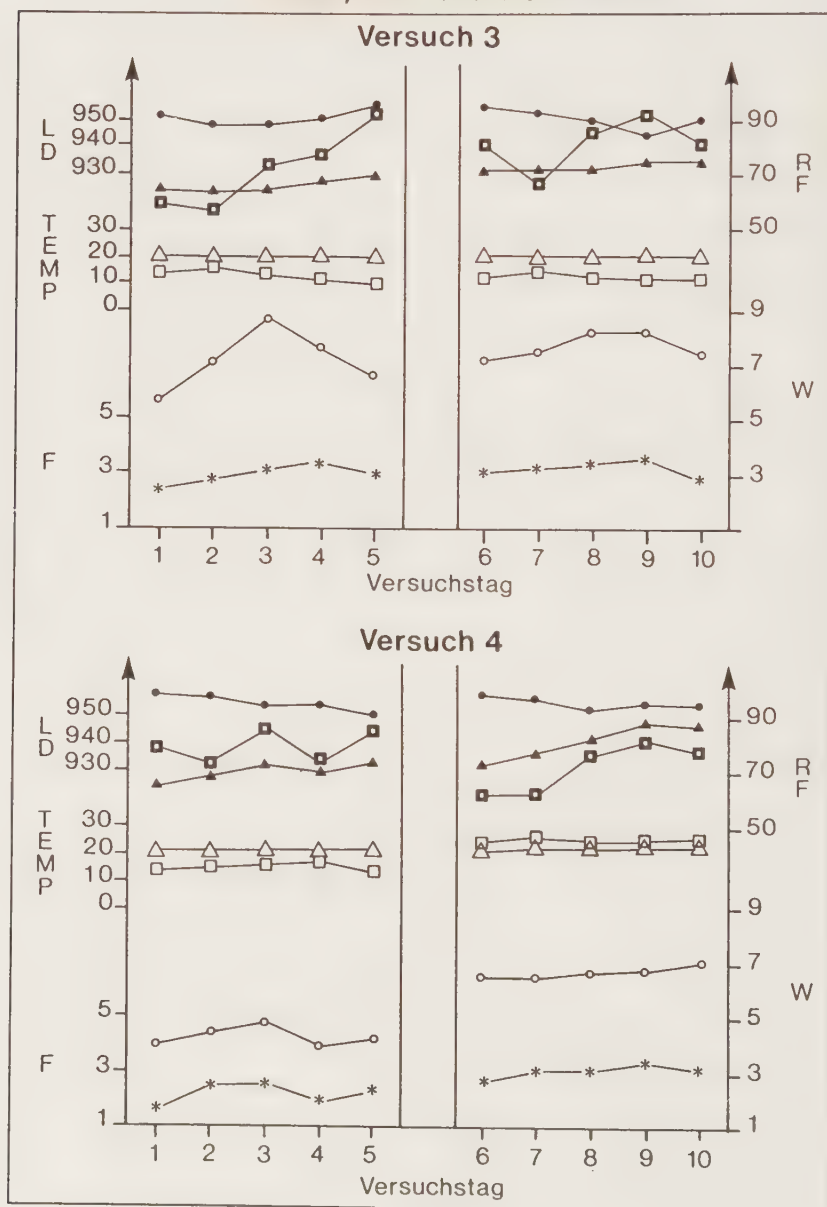
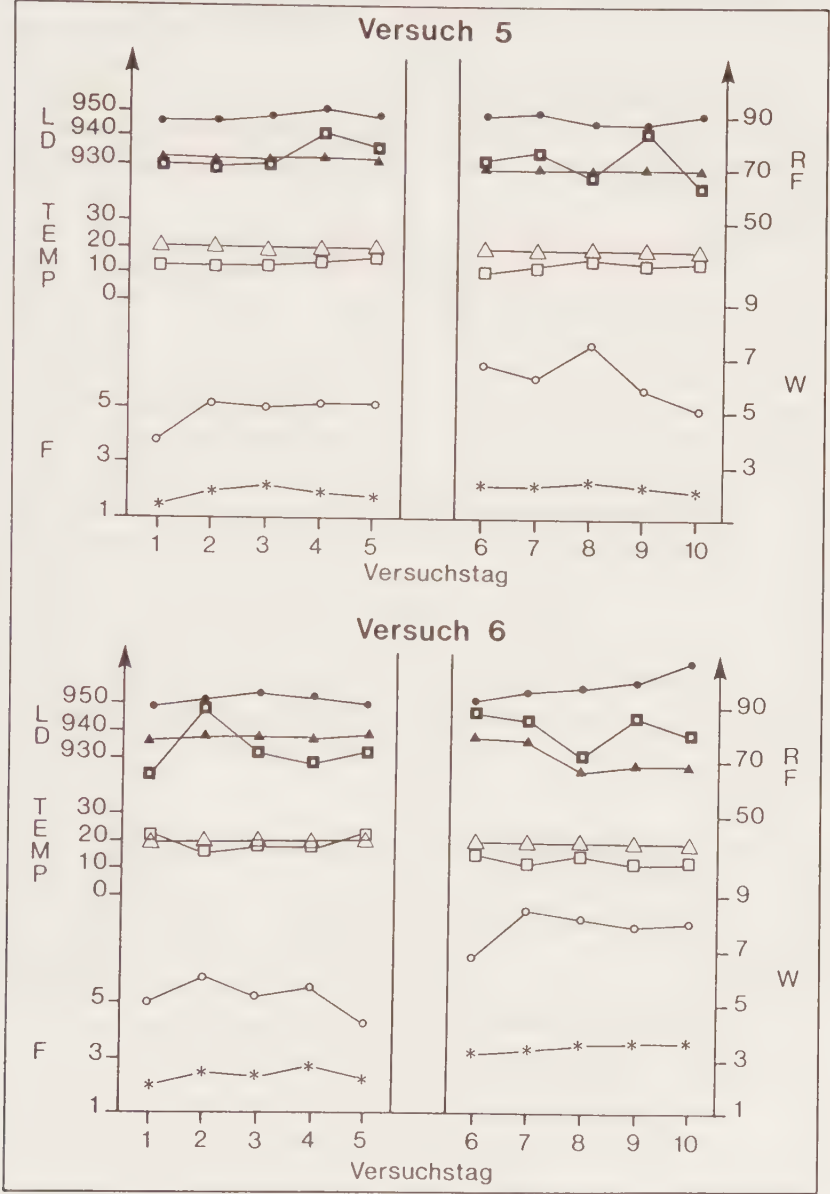


Abbildung 9: Klimaparameter, Futterverzehr und Wasseraufnahme, Vers 5 und 6



wöhnung an den neuen Geschmack von Medizinalfutter und mediziertem Trinkwasser zurückzuführen, das Umgebungsklima hatte darauf keinen Einfluss.

Der subjektive Eindruck, dass Stallklima und Witterung einen Einfluss auf Futterverzehr und Wasseraufnahme haben, bestätigte sich insofern nicht, als keiner der untersuchten Klimaparameter einzeln betrachtet einen eindeutigen Einfluss zu haben schien.

3.4.3. TATSÄCHLICH AUFGENOMMENE DOSIS

Von grossem Einfluss auf die erreichten Blutspiegel eines oral applizierten Medikamentes ist selbstverständlich die tatsächlich aufgenommene Dosis. In den Abbildungen 10 bis 13 ist für jeden Versuchstag einer Variante der durchschnittliche Blutspiegel in μg Tetrazyklin pro ml Serum gegen die tatsächlich aufgenommene Dosis in mg Tetrazyklin pro kg Körpergewicht aufgetragen. Bei den Werten der Variante D (Abbildung 13) ist zu berücksichtigen, dass durch die restriktive Verabreichung des Medizinalfutters die tatsächlich aufgenommene Dosis die vorgegebenen 20 mg pro kg Körpergewicht nicht überschreiten konnte. Bei vollständigem Verzehr der Futterration wurden also 20 mg Tetrazyklin pro kg Körpergewicht aufgenommen.

In allen vier Abbildungen 10 bis 13 fallen die grossen Streuungen der Chlortetrazyklinwerte auf. Besonders von den Tieren der Variante B (Trinkwassermedikation, ad libitum gefüttert) wurden sehr hohe Dosen aufgenommen (bis 56 mg pro kg Körpergewicht). Die höchsten Blutspiegel wurden aber mit 20 bis 26 mg Chlortetrazyklin pro kg Körpergewicht erreicht. Auch bei den Varianten A und C wurden mit Dosen in diesem Bereich die höchsten Blutspiegel erreicht.

Um die in den Abbildungen 10 bis 13 dargestellten Werte vergleichbar zu machen, wurde pro Versuchstag für jede Variante folgender Quotient bestimmt:

$$Q = \frac{\text{durchschnittlicher Tetrazyklinblutspiegel } \mu\text{g/ml} \times 10000}{\text{aufgenommene Tetrazyklindosis mg/kg Körpergewicht}}$$

Der Faktor 10000 wurde eingeführt, um Quotienten in "geeigneter Grösse" zu erhalten.

Aus diesen Quotienten wurden folgende Mittelwerte bestimmt:

- Aus 60 Versuchstagen (6 Versuchsdurchgänge à 10 Versuchstage) für jede Variante
- Für jede Variante aus den dreissig Versuchstagen mit Chlortetrazyklinapplikation
- Für jede Variante aus den dreissig Versuchstagen mit Oxytetrazyklinapplikation

Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung von Q

Variante:	A	B	C	D
60 Versuchstage	144.0 ± 82.2	184.7 ±130.8	210.4 ±129.1	193.8 ±188.0
30 Versuchstage Chlortetrazyklin	186.4 ± 93.6	244.1 ±157.3	276.8 ±130.7	298.0 ±202.0
30 Versuchstage Oxytetrazyklin	101.5 ± 35.4	125.3 ± 50.8	141.8 ± 85.1	89.7 ± 92.8

Abbildung 10: Aufgenommene Dosis und durchschnittlicher Serumspiegel: Variante A

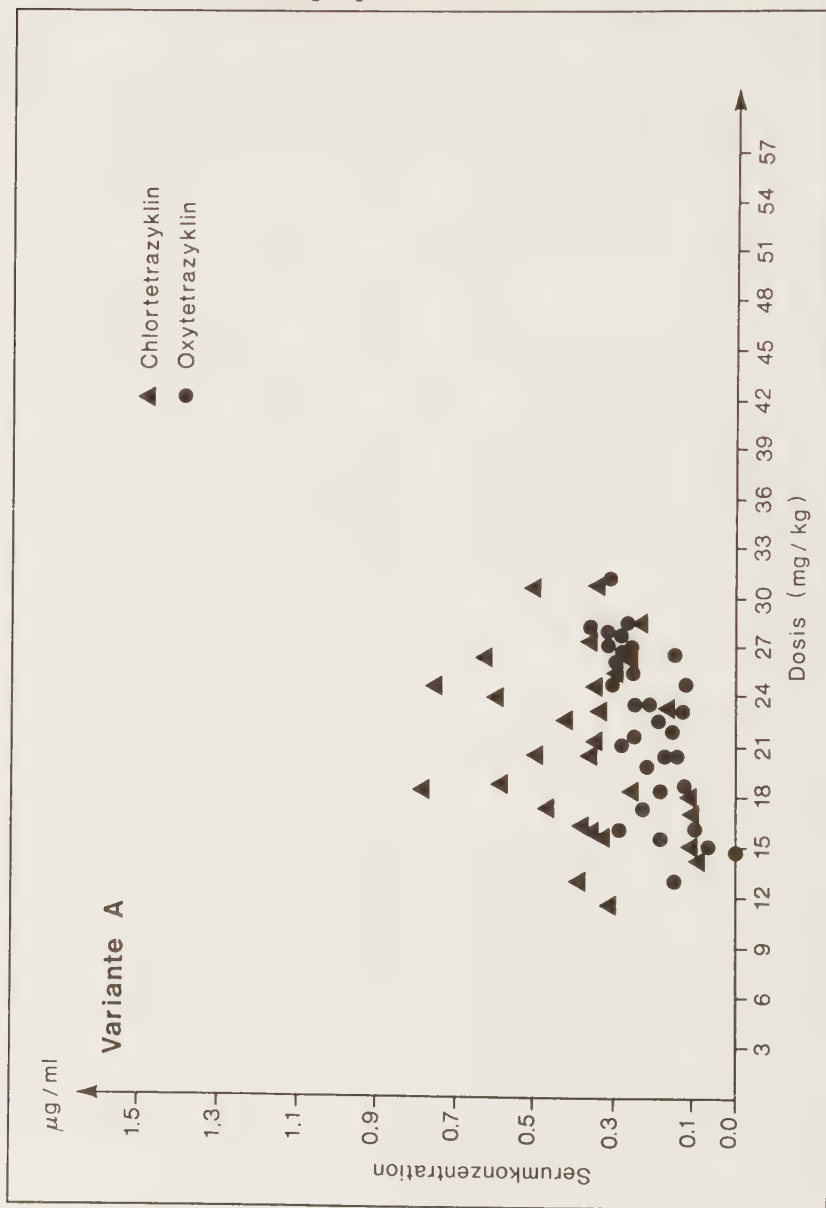


Abbildung 11: Aufgenommene Dosis und durchschnittlicher Serumspiegel: Variante B

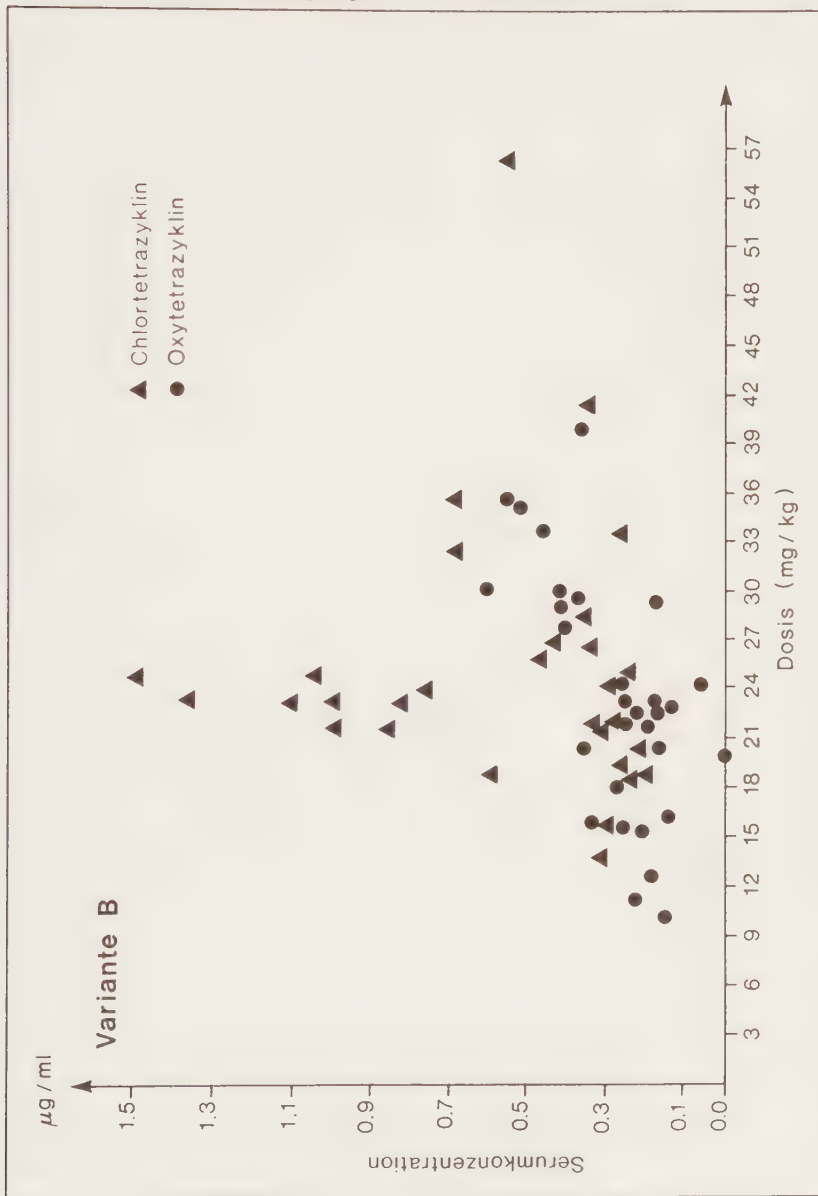


Abbildung 12: Aufgenommene Dosis und durchschnittlicher Serumspiegel: Variante C

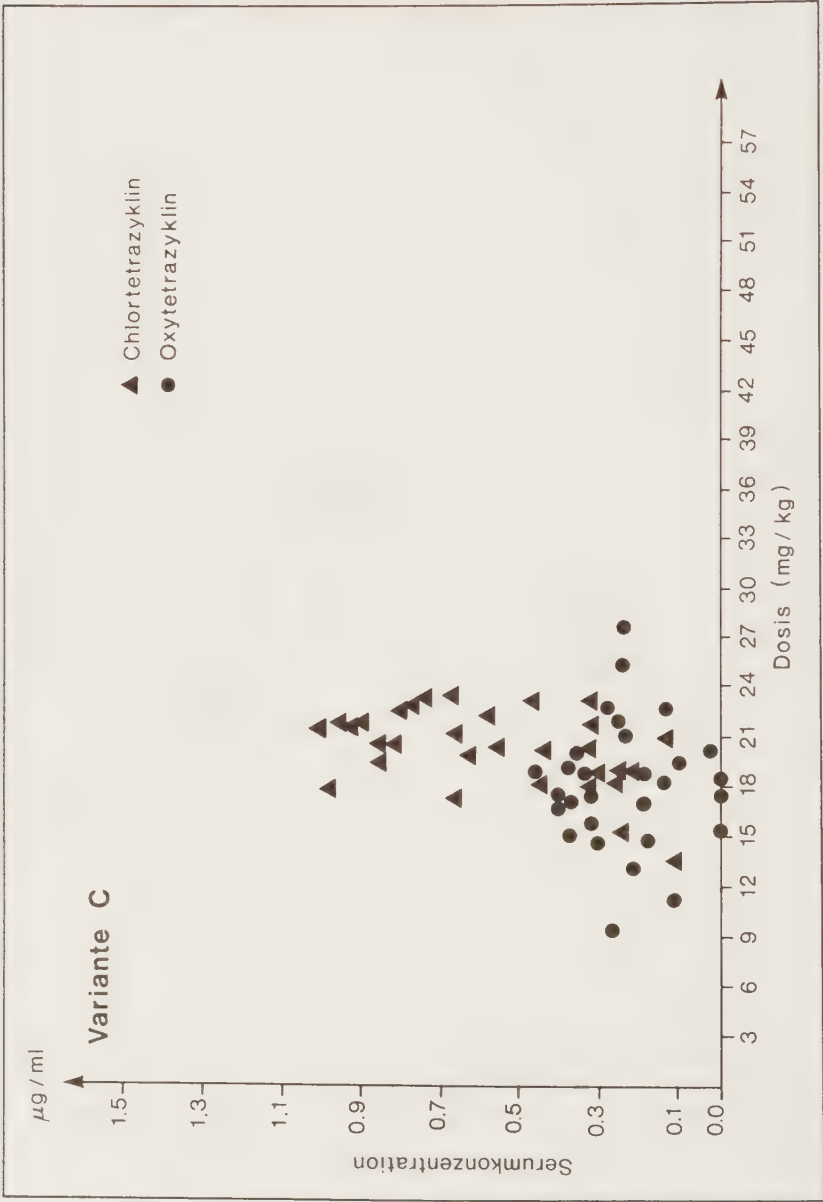
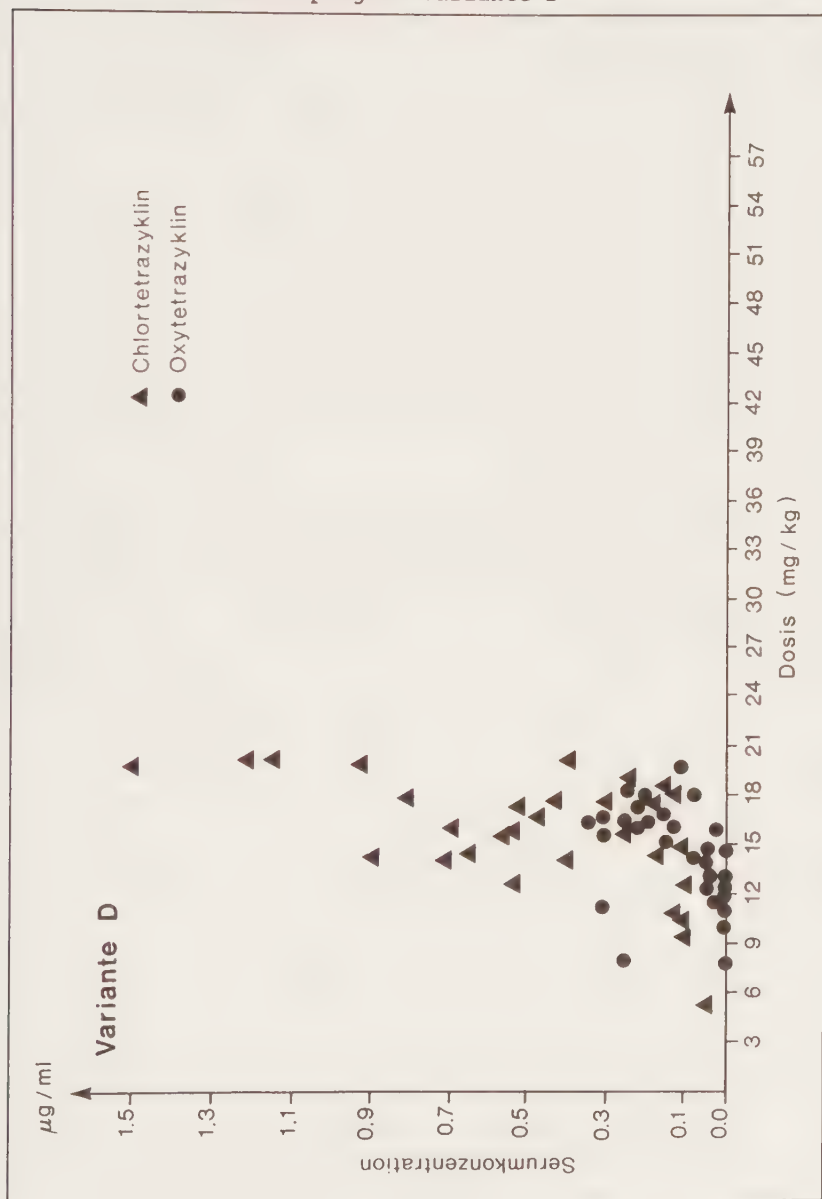


Abbildung 13: Aufgenommene Dosis und durchschnittlicher Serumspegel: Variante D



Die Mittelwerte der Quotienten waren an den Versuchstagen mit Chlortetrazyklinapplikation bedeutend höher als bei Oxytetrazyklinapplikation. Über alle sechzig Versuchstage lag der mittlere Quotient der futtermedizierten Varianten C und D höher als derjenige der Varianten A und B mit Trinkwassermedikation.

In den dreissig Versuchstagen mit Chlortetrazyklinapplikation lag der mittlere Quotient der Varianten C und D ebenfalls über dem der Varianten A und B.

Bei Oxytetrazyklinapplikation erreichten die ad libitum gefütterten Varianten höhere mittlere Quotienten als die restriktiv gefütterten Varianten A und D.

In einem Mittelwertvergleich durch einen gepaarten t-Test konnten diese Unterschiede aber zufolge der grossen Streuungen nicht gesichert werden.

Dieser Quotient Q reflektiert eigentlich die Bioverfügbarkeit des Medikamentes. Die höheren Werte für Chlortetrazyklin weisen auf eine bessere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Oxytetrazyklin hin.

3.5. VERZEHR- UND TRINKVERHALTEN

Die Verzehrs- und Trinkparameter sind in Kapitel 2.11 definiert. In Tabelle 20 ist die Auswertung der Computeraufzeichnungen über das Verzehrsverhalten der Ferkel zusammengefasst.

Tabelle 20: Verzehrsverhalten

Varianten:	A	B	C	D
Mahlzeiten ¹⁾ davon in der "Ruhephase" ²⁾	2 restrikt.	18.1± 4.6 5.5± 2.0	19.2± 3.9 4.9± 0.8	2 restrikt.
ØVerzehrsmenge ³⁾ ØVerzehrsmenge ³⁾ "Ruhephase" g	----- ----- g	49.0±13.0 48.4± 8.2	50.1± 9.4 56.4±11.4	----- ----- -----
Mahlzeiten- intervall min Mahlzeiteninter- vall "Ruhephase"	----- ----- -----	88.6±31.1 99.2±35.0	81.8±21.0 109.4±20.9	----- ----- -----
% Futter am Morgen verzehrt	55.9±4.6	-----	-----	52.9±3.3

1) durchschnittliche Anzahl Mahlzeiten pro Versuchstag

2) Zeitraum von 23.00 bis 07.30 Uhr in welchem die Ferkel nicht durch Blutentnahmen gestört wurden

3) g pro Mahlzeit

Die Anzahl Mahlzeiten pro Versuchstag unterschied sich bei den ad libitum gefütterten Varianten B und C nicht wesentlich, ebensowenig die Anzahl Mahlzeiten, die in der Ruhephase verzehrt wurden. Sambras (1978) gibt an, dass ad libitum gefütterte Schweine etwa achtmal in vierundzwanzig Stunden fressen. Nach Affray (1980) fressen ad libitum gefütterte Schweine bevorzugt während des Tages, Absetzferkel häufiger als erwachsene Schweine. Unsere Versuchstiere fressen in diesem Zeitraum durchschnittlich 18 bis 19 Mahlzeiten. Auch die durchschnittlich pro Mahlzeit verzehrte Futtermenge

war für beide Varianten beinahe gleich gross. Das Mahlzeitenintervall war ebenfalls sehr ähnlich, die grossen Streuungen sind aber zu beachten. In der "Ruhephase" war das Mahlzeitenintervall leicht verlängert.

Die restriktiv gefütterten Tiere frassen erwartungsgemäss etwas mehr als die Hälfte des Futters am Morgen, da der Abstand zur vorhergehenden Abendfütterung fünfzehn Stunden betrug, während bis zur nächsten Abendfütterung nur sieben Stunden verstrichen.

In Tabelle 21 sind die Trinkparameter aufgelistet.

Tabelle 21: Trinkverhalten

Varianten:	A	B	C	D
Trinkakte	19.7± 3.4	25.8± 8.5	24.5± 2.6	23.0± 3.8
davon in "Ruhephase" ¹⁾	0.3± 0.2	5.6± 2.7	4.6± 0.8	0.7± 0.5
pro Trinkakt ml Wasser	72.7±13.9	75.9±37.1	96.3±21.6	90.5± 16.1
pro Trinkakt "Ruhephase"	68.3±58.5	62.9±23.7	88.8±24.3	44.7± 13.0
Trinkinter- vall Minuten	52.7±15.8	62.5±18.4	58.6± 5.4	47.7± 8.6
Trinkinterv. "Ruhephase"	---- ²⁾ ---	104.9±60.4	85.8±13.7	121.1±119.2
Trinkwasser- verlust %	12.9± 9.3	18.7±10.9	16.4±13.5	13.3± 7.8

1) "Ruhephase" siehe Tabelle 20

2) Nicht bestimmbar, da in keinem Fall mehr als ein Trinkakt pro Ruhephase

Bei den ad libitum gefütterten Tieren der Varianten B und C waren während des ganzen Tages wenig mehr Trinkakte zu verzeichnen als bei den Ferkeln der Varianten A und D. Deutlich mehr Trinkakte wurden bei den Tieren B und C in der "Ruhephase" registriert. Die durchschnittlich pro Trinkakt aufge-

nommene Wassermenge war bei den futtermedizierten Varianten C und D etwas grösser als bei den wassermedizierten Tieren A und B. In der "Ruhephase" wurde von allen Varianten weniger Wasser pro Trinkakt aufgenommen als während des ganzen Tages. Das Trinkintervall war bei den restriktiv gefütterten Tieren A und D kürzer, da sie meist nur während des Tages Wasser aufnahmen, dann allerdings in etwas höherer Frequenz. Bei Variante A war das Trinkintervall in der "Ruhephase" mangels Werten gar nicht bestimmbar, für Variante D nur aus sehr wenigen Werten. Ehlert et al. (1981) fanden bei ihren Versuchstieren 18 bis 27 Trinkakte pro Tier und Versuchstag, abhängig von der Anpassungszeit an die Installationen. Für die durchschnittliche Trinkmenge pro Trinkakt fanden sie 31 bis 106 ml, wiederum abhängig vom Haltungstag. Unsere Werte lagen im selben Bereich.

Der Trinkwasserverlust lag bei den ad libitum gefütterten Varianten etwas höher. Dieser Wert ist aber besonders abhängig von den technischen Installationen. Ehlert et al. (1981) fanden bei ihren Versuchstieren Trinkwasserverluste von 44 bis 28 Prozent, die höheren Werte stammen aus den ersten Haltungstagen.

Beim Vergleich des Verzehrs- mit dem Trinkverhalten bei den Varianten B und C fiel auf, dass während des Tages mehr Trinkakte als Mahlzeiten registriert wurden, in der Ruhephase aber etwa gleich viele.

Mittelwertsvergleiche dieser Verzehrdaten erbrachten zufolge der grossen Streuungen keine signifikanten Unterschiede. Differenziertere Angaben über die Verzehr- und Trinkparameter innerhalb der einzelnen Varianten finden sich in den Kapiteln 3.6.1. bis 3.6.4..

3.6. BLUTSPIEGEL - VERZEHR- UND TRINKVERHALTEN

In den Kapiteln 3.6.1. bis 3.6.4. werden die Ergebnisse der einzelnen Varianten genauer dargestellt und diskutiert.

3.6.1. VARIANTE A

Die Tiere der Variante A erhielten Chlor- oder Oxytetracyclin über das Trinkwasser verabreicht und wurden restriktiv gefüttert. Die durchschnittlich erreichten Blutspiegel an Chlor- und Oxytetracyclin sind aus Abbildung 5 zu ersehen. Ein Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Wasseraufnahme war an vielen Versuchstagen nicht gegeben. Beispiele von Tagesgrafiken (Kapitel 2.10.3.) und eine Zuordnung der Versuchstage zu verschiedenen "Verhaltensmustern" sollen die Ergebnisse erläutern.

Tabelle 22 informiert über den durchschnittlichen Futterverzehr und die durchschnittliche Wasseraufnahme pro Versuchstag.

Tabelle 22: Durchschnittlicher Futterverzehr und durchschnittliche Wasseraufnahme pro Versuchstag

		Versuchstage 1 - 5		Versuchstage 6 - 10		
Tier	Med	Futter [g]	Wasser [g]	Med	Futter [g]	Wasser [g]
1A*	CTC	793 ± 74	1624 ± 436	OTC	864 ± 167	1721 ± 426
2A	OTC	628 ± 101	1370 ± 338	CTC	845 ± 92	1790 ± 216
3A	CTC	507 ± 53	978 ± 177	OTC	629 ± 59	1458 ± 195
4A	OTC	442 ± 108	1030 ± 260	CTC	548 ± 83	860 ± 105
5A	CTC	447 ± 40	1078 ± 160	OTC	478 ± 23	1618 ± 162
6A	OTC	568 ± 103	1180 ± 221	CTC	868 ± 76	1992 ± 173
Ø		564 ± 133	1210 ± 246		705 ± 175	1573 ± 392

* Tier 1A = 1. Versuchsdurchgang, Variante A

Futterverzehr und Wasseraufnahme (= effektiv aufgenommene Menge Trinkwasser; Kapitel 2.11.) lagen bei den Ferkeln der Variante A im Vergleich zu den andern Varianten durchwegs am tiefsten (Kapitel 3.4.1.). Wenn in den ersten fünf Versuchstagen Oxy- und in den zweiten fünf Chlortetracyclin verabreicht wurde (Tiere 2A, 4A und 6A), nahm der Futterverzehr im zweiten Versuchsabschnitt um 208 g pro Tag zu, während die Zunahme nur 75 g betrug, wenn zuerst Chlor- und dann

Oxytetrazyklin appliziert wurde (Tiere 1A, 3A und 5A). Dieser erhöhte Mehrverzehr ist eventuell Folge der bekannten wachstumsfördernden Wirkung von Chlortetrazyklin, die stärker ist, als die von Oxytetrazyklin, wie schon Braude et al. in ihrer Literaturübersicht von 1953 darstellten. Die Wasseraufnahme stieg in den Versuchstagen 6 - 10 nur bei Tier 4A nicht an. Der Quotient Wasseraufnahme/Futtermittelverzehr (2.22 ± 0.34) lag deutlich unter dem der mit Medizinalfutter restriktiv behandelten Variante D (2.58 ± 0.36 ; Kapitel 3.4.1.).

In Tabelle 23 sind die durchschnittlich pro Versuchstag erreichten Blutspiegel an Chlor- und Oxytetrazyklin der A-Tiere aufgeführt.

Tabelle 23: Durchschnittliche Blutspiegel, Variante A

	Ø Blutspiegel µg/ml Serum	
Tier	5 Versuchstage mit Chlortetrazyklin	5 Versuchstage mit Oxytetrazyklin
1A*	0.448 ± 0.135	0.291 ± 0.035
2A**	0.653 ± 0.120	0.201 ± 0.039
3A*	0.126 ± 0.027	0.255 ± 0.037
4A**	0.393 ± 0.059	0.136 ± 0.039
5A*	0.361 ± 0.057	0.332 ± 0.025
6A**	0.296 ± 0.044	0.132 ± 0.079
Ø	0.380 ± 0.174	0.225 ± 0.082

* Erste Versuchsperiode Chlortetrazyklin, zweite Versuchsperiode Oxytetrazyklin

** Erste Versuchsperiode Oxytetrazyklin, zweite Versuchsperiode Chlortetrazyklin

Die durchschnittlichen Blutspiegel lagen während den dreissig Versuchstagen (6 Tiere mit je 5 Versuchstagen) mit Chlortetrazyklinapplikation bei 0.380 ± 0.174 µg/ml Serum und damit über dem durchschnittlichen Spiegel bei Oxytetrazyklinapplikation (0.225 ± 0.082 µg/ml Serum). Die grosse Streuung dieser Mittelwerte ist zum Teil auf die Tatsache

zurückzuführen, dass die Hälfte der Daten aus der ersten die andere Hälfte aus der zweiten Versuchsperiode stammt. Ein Mittelwertsvergleich (t-Test, gepaarte Stichproben) ergab keinen signifikanten Unterschied.

Bei Ferkel 3A fiel auf, dass der erreichte Chlortetrazyklinblutspiegel deutlich unter dem von Oxytetrazyklin lag. Die Wasseraufnahme von Tier 3A war in der Versuchsperiode mit Chlortetrazyklin deutlich geringer, und auch die Bioverfügbarkeit (Kapitel 3.4.3.) lag unter der von Oxytetrazyklin.

Mit den folgenden Beispielen soll der oft fehlende Zusammenhang zwischen Blutspiegel und aufgenommener Wassermenge illustriert werden.

- Abbildung 14 (Tier 3A, Tag 2, Chlortetrazyklin): Der Chlortetrazyklinblutspiegel liegt trotz durchschnittlicher Wasseraufnahme tief. An 7 von insgesamt 30 Versuchstagen wurde dieses Bild beobachtet.
- Abbildung 15 (Tier 6A, Tag 8, Chlortetrazyklin): Aus einer durchschnittlich hohen Wasseraufnahme resultiert ein relativ hoher Blutspiegel ohne grosse Schwankungen. Von 10 Versuchstagen stellten sich die Grafiken auf diese Weise dar.
- Abbildung 16 (Tier 2A, Tag 7, Chlortetrazyklin): Eine relativ hohe Wasseraufnahme bewirkt einen relativ hohen Blutspiegel mit starken Schwankungen im Verlauf. An 13 Versuchstagen wurde dieses Bild beobachtet.
- Abbildung 17 (Tier 2A, Tag 4, Oxytetrazyklin) Eine durchschnittliche Wasseraufnahme führt nur zu einem bescheidenen Anstieg des Oxytetrazyklinblutspiegels. 9 der 30 Versuchstage sind diesem Bild zuzuordnen.
- Abbildung 18 (Tier 1A, Tag 7, Oxytetrazyklin): Eine durchschnittliche Wasseraufnahme bewirkt eine gleichmässige, relativ hohe Oxytetrazyklinkonzentration. Dieses Bild wurde an 17 Versuchstagen gefunden.
- Abbildung 19 (Tier 6A, Tag 2, Oxytetrazyklin): Trotz

durchschnittlicher Wasseraufnahme ist erst nach 10 Stunden Oxytetracyklin im Serum nachzuweisen. Solche Bilder mit völlig fehlendem Zusammenhang Wasseraufnahme - Blutspiegel wurden an 4 Versuchstagen mit Oxytetracyklinapplikation beobachtet.

Legende zu den Abbildungen 14 - 19:
(Definitionen Kapitel 2.11.)

- Serumkonzentration Chlor- oder Oxytetracyklin (µg/ml) :
- Wasserverlust (g) : { + } Wasserverbrauch (g)
- Wasseraufnahme (g) : { + }
- Futterverzehr (g pro Fütterung) :

Abbildung 14: Durchschnittliche Wasseraufnahme - tiefer Blutspiegel (Tier 3A, Tag 2, CTC)

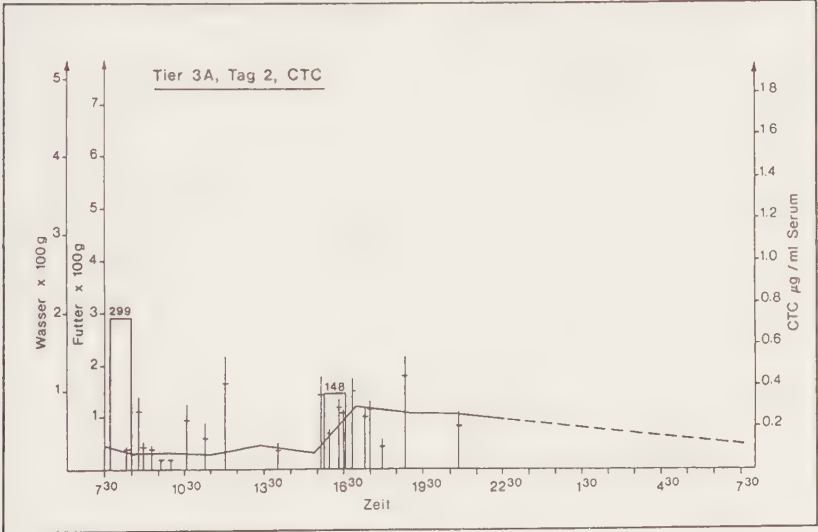


Abbildung 15: Durchschnittliche Wasseraufnahme - hoher, gleichmässiger Spiegel (Tier 6A, Tag 8, CTC)

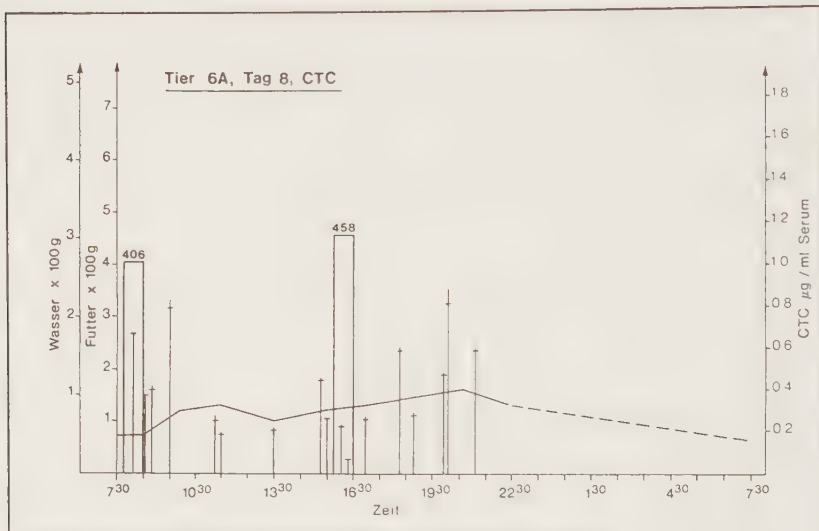


Abbildung 16: Hohe Wasseraufnahme - hoher, stark schwankender Spiegel (Tier 2A, Tag 7, CTC)

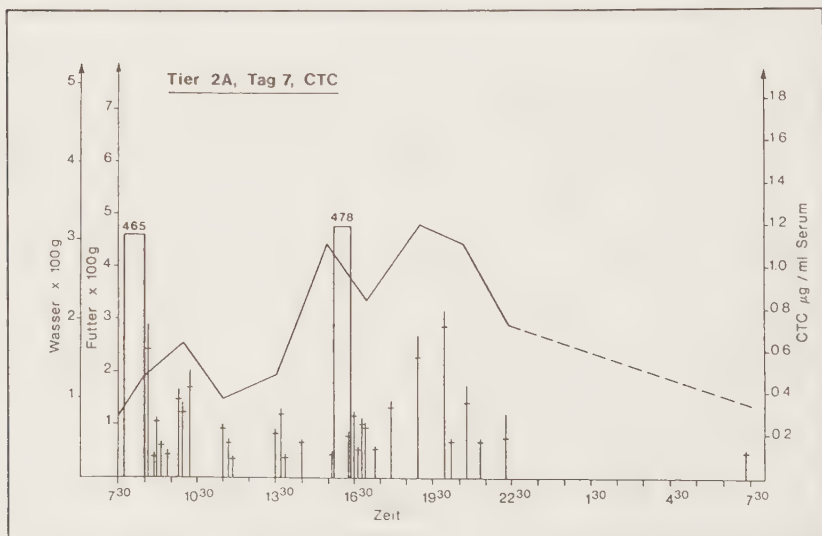


Abbildung 17: Durchschnittliche Wasseraufnahme - geringer Blutspiegel (Tier 2A, Tag 4, OTC)

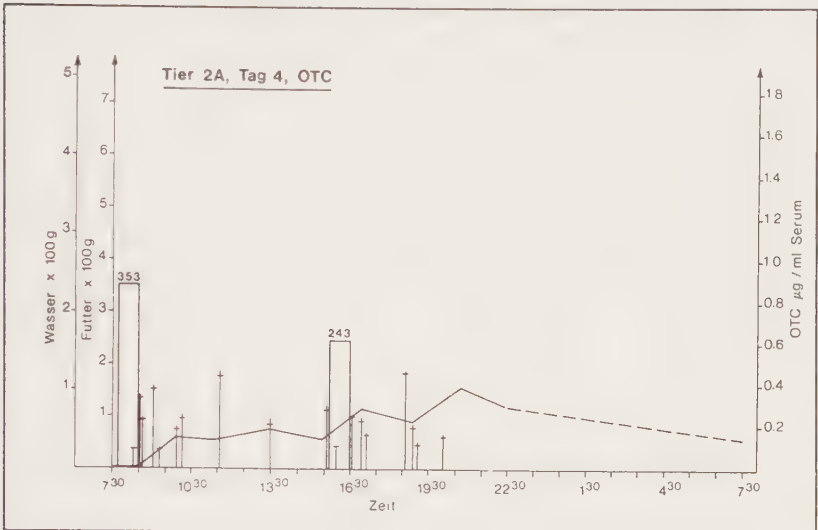


Abbildung 18: Durchschnittliche Wasseraufnahme - hoher Blutspiegel (Tier 1A, Tag 7, OTC)

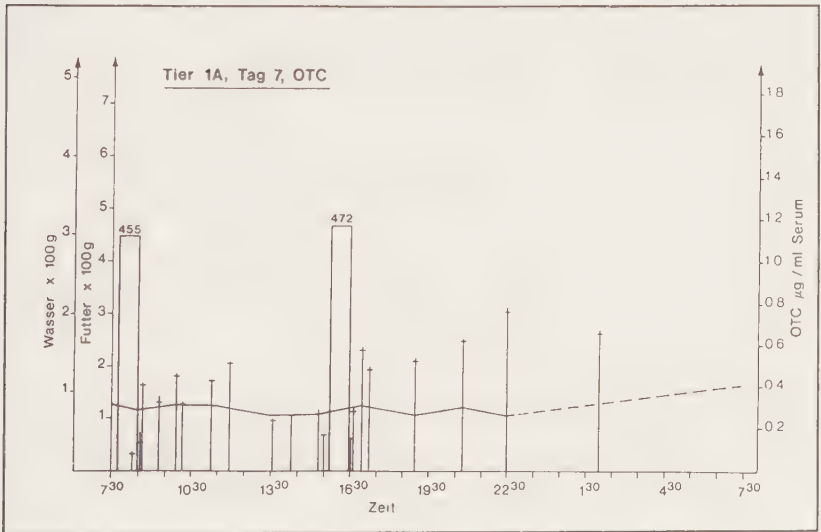
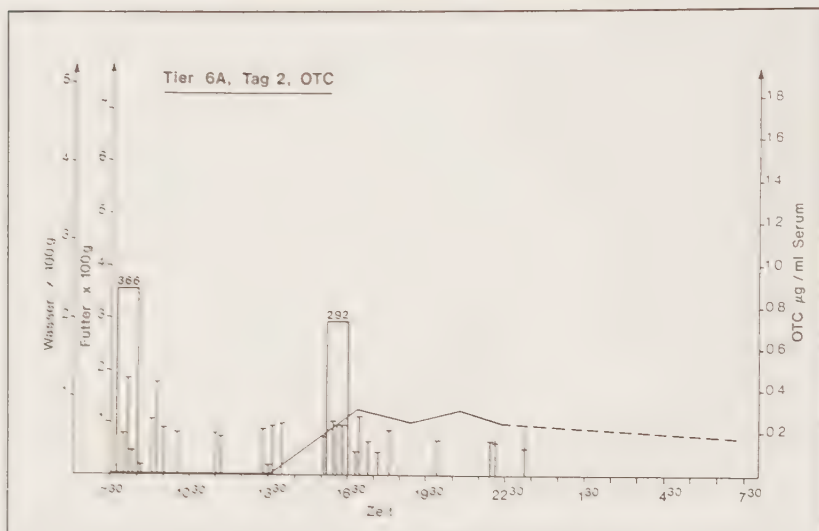


Abbildung 19: Durchschnittliche Wasseraufnahme - Spiegelanstieg verzögert (Tier 6A, Tag 2, OTC)



Um die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären, wurde als erstes das Trinkverhalten herangezogen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 24 aufgeführt.

Bei allen A-Tieren bestätigte sich die Erwartung, dass restriktiv gefütterte Tiere während der ungestörten Ruhephase von 23.00 bis 7.40 Uhr wenig oder gar nicht trinken.

Die Ferkel tranken 14.5 bis 23.3 mal pro Versuchstag bei einem Durchschnittswert von 19.7 ± 3.4 . Tier 1A kompensierte die geringe Anzahl Trinkakte mit einer grösseren durchschnittlichen Wassermenge pro Trinkakt, während Tier 4A insgesamt wenig Wasser aufnahm, was sich auch in tiefen Serumkonzentrationen ausdrückte (Tabelle 23).

Die durchschnittliche Trinkmenge lag bei 72.7 ml pro Trinkakt und das durchschnittliche Trinkintervall schwankte zwischen 41.4 und 82.9 Minuten, wobei Tier 4A die grösste Streuung verursachte.

Tabelle 24: Trinkverhalten, Variante A

ganzer Tag Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1A	16.6 ± 2.8	100.3 ± 16.5	52.1 ± 5.9
2A	23.3 ± 4.6	68.0 ± 10.1	38.5 ± 6.6
3A	19.7 ± 4.6	66.2 ± 23.9	51.9 ± 26.3
4A	14.5 ± 3.6	66.8 ± 12.8	82.9 ± 39.1
5A	21.6 ± 3.6	62.7 ± 13.5	49.5 ± 17.2
6A	22.2 ± 4.0	72.7 ± 21.0	41.4 ± 6.3
Ø	19.7 ± 3.4	72.7 ± 13.9	52.7 ± 15.8
23.00-07.40 Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1A	0.1 ± 0.3	-----1)-----	-----1)-----
2A	0.1 ± 0.3	-----	-----
3A	0.3 ± 0.5	78.3 ± 88.4	-----
4A	0.5 ± 0.5	22.4 ± 17.3	-----
5A	0.4 ± 0.7	66.7 ± 36.9	-----
6A	0.2 ± 0.4	-----	-----
Ø	0.3 ± 0.2	68.3 ± 13.5	-----

1) Mangels Werten nicht bestimmbar

In Tabelle 25 sind die durchschnittlichen Trinkwasserverluste der A-Ferkel aufgelistet.

Tabelle 25: Trinkwasserverluste in % des Wasserverbrauches, Variante A

Tier	%
1A	4.8 ± 1.9
2A	12.3 ± 4.6
3A	29.1 ± 10.1
4A	13.1 ± 5.7
5A	15.4 ± 5.4
6A	2.9 ± 2.3
Ø	12.9 ± 9.3

In den Zahlen kommt das unterschiedliche Verhalten am Trinkwassernippel zum Ausdruck. Ferkel 3A spielte gelegentlich

damit, daher die relativ hohen Verluste im Vergleich zum Durchschnittswert von 12.9 ± 9.3 Prozent.

Mit den Ergebnissen aus den Untersuchungen von Ehlert et al. (1981) über das Trinkverhalten von Schweinen können die Werte aus unseren Versuchen nicht verglichen werden, da das Trinkverhalten auch von den technischen Installationen abhängt.

Ein Verlust von 13 % des Medikamentes durch verlorenes Trinkwasser scheint nicht bedeutend, doch Einflüsse auf die Fermentationsprozesse in der Gülle können nicht ausgeschlossen werden. Es ist aber anzunehmen, dass die Tiere unter Praxisbedingungen mehr Wasser verschwenden, da die Installationen normalerweise weniger auf geringen Verlust ausgerichtet sind als in unseren Versuchen.

Die Verteilung der Trinkakte über die Zeit zwischen 7.50 und 23.00 Uhr kann folgendermassen beschrieben werden:

- An 37 Versuchstagen tranken die A-Tiere "normal", das heisst vorwiegend während und nach der Fütterung. In Abbildung 14 ist ein Beispiel eines "normalen" Trinkverhaltens abgebildet.
- "Verteilt", das heisst in mehr oder weniger regelmässigen Abständen, tranken die A-Ferkel an 23 Versuchstagen. Ein Beispiel ist in Abbildung 15 zu sehen.

Aufgeschlüsselt nach der Beziehung Blutspiegel - Wasseraufnahme und den zwei Trinkverhalten "normal" und "verteilt" sind die 60 Versuchstage in Tabelle 26 verschiedenen Gruppen zugeordnet.

Bei Chlortetrazyklinapplikation wurden auf tiefem und auf höherem Blutspiegelniveau mit gleichmässigem Kurvenverlauf an etwa gleichvielen Tagen "normale" und "verteilte" Trinkverhalten gefunden.

Höhere Blutspiegelniveaus mit schwankendem Kurvenverlauf wurden häufiger im Zusammenhang mit "normalem" Trinkverhalten beobachtet.

Tabelle 26: Anzahl Tagesgrafiken, zugeordnet den beiden Trinkverhalten und den Blutspiegelverlaufsformen (Hinweis auf abgebildete Beispiele)

	Trinkverhalten		
Blutspiegelverlauf	"normal"	"verteilt"	total
Chlortetrazyklin:			
- tiefes Niveau, gleichmässig	3 (Abb. 14)	4	7
- höheres Niveau, gleichmässig	5	5 (Abb. 15)	10
- höheres Niveau, Schwankungen	9 (Abb. 16)	4	13
total	17	13	30
Oxytetrazyklin:			
- tiefes Niveau	13 (Abb. 17)	0	13
- höheres Niveau	7	10 (Abb. 18)	17
total	20	10	30
Variante A: total	37	23	60

An den dreissig Tagen mit Oxytetrazyklinapplikation wurden bei tiefem Blutspiegel nur "normale" Trinkverhalten gefunden. Auf höherem Niveau wurden mehr "verteilte" Trinkverhalten beobachtet.

Die geringe Bioverfügbarkeit insbesondere des Oxytetrazyklins (Nietlispach, 1988) macht ein "verteilt"es Trinkverhalten wünschenswert, denn nur eine regelmässige Aufnahme von mediziertem Wasser scheint bei gegebener Dosis genügend hohe Blutspiegel zu bewirken. Bei Chlortetrazyklinapplikation scheint das Trinkverhalten weniger Einfluss auf Höhe und Verlauf der Serumkonzentration zu haben.

3.6.2. VARIANTE B

Die B-Ferkel erhielten Chlor- oder Oxytetracyclin über das Trinkwasser appliziert und hatten das Futter ad libitum zur Verfügung. In Abbildung 6 sind die durchschnittlich erreichten Serumkonzentrationen an Chlor- und Oxytetracyclin aufgetragen. Auch bei dieser Variante fehlte an vielen Versuchstagen der Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Menge medizierten Trinkwassers und den erreichten Blutspiegeln. Wiederum sollen Beispiele von Tagesgrafiken die unterschiedlichen Ergebnisse erläutern, und eine Zuordnung zu verschiedenen "Verhaltensmustern" soll eine Gewichtung der Ergebnisse ermöglichen.

Die durchschnittliche Wasseraufnahme und der durchschnittliche Futterverzehr der B-Tiere pro Versuchstag sind in Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27: Durchschnittlicher Futterverzehr und durchschnittliche Wasseraufnahme pro Versuchstag

Tier	Med	Versuchstage 1 - 5		Med	Versuchstage 6 - 10	
		Futter [g]	Wasser [g]		Futter [g]	Wasser [g]
1B*	OTC	932 ± 95	1441 ± 455	OTC	916 ± 104	1415 ± 274
2B	OTC	1356 ± 205	2839 ± 459	OTC	1318 ± 184	2413 ± 197
3B	OTC	825 ± 178	2353 ± 567	OTC	884 ± 80	2261 ± 249
4B	OTC	475 ± 140	941 ± 273	OTC	485 ± 86	1414 ± 112
5B	OTC	605 ± 32	1176 ± 137	OTC	697 ± 55	1457 ± 244
6B	OTC	707 ± 143	1180 ± 232	OTC	1014 ± 54	1712 ± 200
o		817 ± 309	1655 ± 762		886 ± 283	1779 ± 449

* Tier 1B = 1. Versuchsdurchgang, Variante B

Die Wasseraufnahme (= effektiv aufgenommene Menge Trinkwasser; Kapitel 2.11.) der B-Ferkel lag in der ersten Versuchsperiode über der der restriktiv gefütterten Varianten A und D, aber unter der der ad libitum gefütterten Variante C (Kapitel 3.4.1.).

Die Wasseraufnahme nahm in der zweiten Versuchsperiode bei

den Tieren 1B, 3B und 5B (erste Versuchsperiode Chlor-, dann Oxytetrazyklin) teils etwas ab (Tiere 1B, 3B) und teils zu (Tier 5B), bei den Tieren 2B, 4B und 6B (zuerst Oxy-, dann Chlortetrazyklin) um durchschnittlich 193 g zu.

Der Verzehr im zweiten Versuchsabschnitt stieg nur wenig an, 45 g pro Versuchstag wenn zuerst Chlor- und dann Oxytetrazyklin, 93 g wenn zuerst Oxy- und dann Chlortetrazyklin appliziert wurde. Diese Tendenzen wurden schon bei den Tieren der Variante A festgestellt (Kapitel 3.6.1.). Insgesamt wurde von den B-Ferkeln mehr Futter aufgenommen als von den A-Tieren, aber weniger als von den ebenfalls ad libitum gefütterten C-Ferkeln (Kapitel 3.4.1.).

Die von den B-Tieren erreichten durchschnittlichen Blutspiegel sind in Tabelle 28 aufgeführt.

Tabelle 28: Durchschnittliche Blutspiegel, Variante B

	Ø Blutspiegel µg/ml Serum	
Tier	5 Versuchstage mit Chlortetrazyklin	5 Versuchstage mit Oxytetrazyklin
1B*	0.343 ± 0.088	0.298 ± 0.052
2B**	0.956 ± 0.293	0.411 ± 0.152
3B*	0.514 ± 0.204	0.459 ± 0.093
4B**	1.080 ± 0.265	0.151 ± 0.056
5B*	0.289 ± 0.044	0.234 ± 0.045
6B**	0.312 ± 0.091	0.164 ± 0.097
Ø	0.582 ± 0.349	0.286 ± 0.128

* Erste Versuchsperiode Chlortetrazyklin, zweite Versuchsperiode Oxytetrazyklin

** Erste Versuchsperiode Oxytetrazyklin, zweite Versuchsperiode Chlortetrazyklin

Bei Chlortetrazyklinapplikation lagen die durchschnittlichen Serumkonzentrationen bei 0.582 ± 0.349 µg/ml und damit über den durchschnittlichen Oxytetrazyklinkonzentrationen (0.286 ± 0.128 µg/ml Serum). Die Streuung dieser Mittelwerte ist so gross, dass die Überlegenheit von Chlortetrazyklin statis-

tisch nicht gesichert werden konnte (t-Test, gepaarte Stichproben).

Die folgenden Abbildungen sollen den nur teilweise gefundenen Zusammenhang zwischen der Aufnahme an mediziertem Trinkwasser und den erreichten Blutspiegeln illustrieren.

- Abbildung 20 (Tier 5B, Tag 3, Chlortetrazyklin): An 15 der 60 Versuchstage wurde relativ wenig mediziertes Trinkwasser aufgenommen. Daraus resultierte ein tiefer Blutspiegel.
- Abbildung 21 (Tier 3B, Tag 4, Chlortetrazyklin): Bei einer durchschnittlichen Wasseraufnahme wurden an 4 Versuchstagen hohe, gleichmässige Chlortetrazyklinblutspiegel gefunden.
- Abbildung 22 (Tier 4B, Tag 9, Chlortetrazyklin): Aus einer durchschnittlichen Wasseraufnahme resultierte eine hohe Chlortetrazyklinkonzentration mit deutlich erkennbarem Tag/Nachtrhythmus. Dieses Bild wurde an 11 Versuchstagen beobachtet.
- Abbildung 23 (Tier 5B, Tag 7, Oxytetrazyklin): Eine durchschnittliche Wasseraufnahme bewirkte an 15 Versuchstagen einen relativ tiefen, gleichmässigen Oxytetrazyklinblutspiegel.
- Abbildung 24 (Tier 1B, Tag 7, Oxytetrazyklin): An 15 Versuchstagen wurden relativ hohe Oxytetrazyklinblutspiegel gefunden, dies bei einer durchschnittlichen Wasseraufnahme.

Legende zu den Abbildungen 20 - 24:

(Definitionen Kapitel 2.11.)

- Serumkonzentration Chlor- oder Oxytetrazyklin ($\mu\text{g/ml}$) : — — — —

- Wasserverlust (g) :  Wasserverbrauch (g)

- Wasseraufnahme (g) :  Wasserverbrauch (g)

Abbildung 20: Geringe Wasseraufnahme - tiefer Blutspiegel
(Tier 5B, Tag 3, CTC)

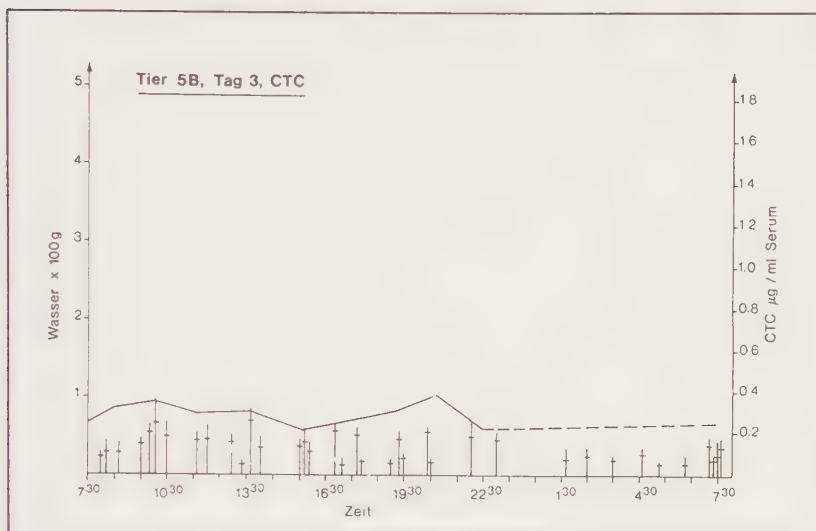


Abbildung 21: Durchschnittliche Wasseraufnahme - hohe, gleichmässige Spiegel (Tier 3B, Tag 4, CTC)

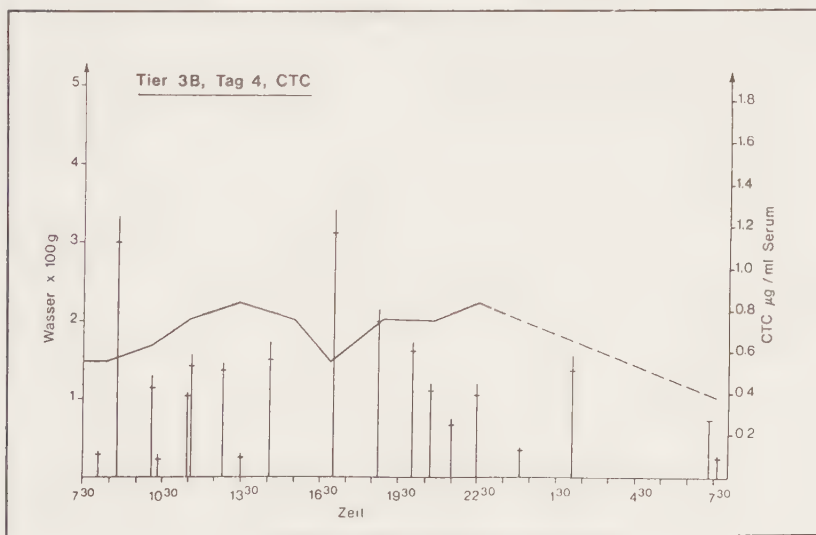


Abbildung 22: Durchschnittliche Wasseraufnahme - Spiegel mit Tag/Nachtrhythmus (Tier 4B, Tag 9, CTC)

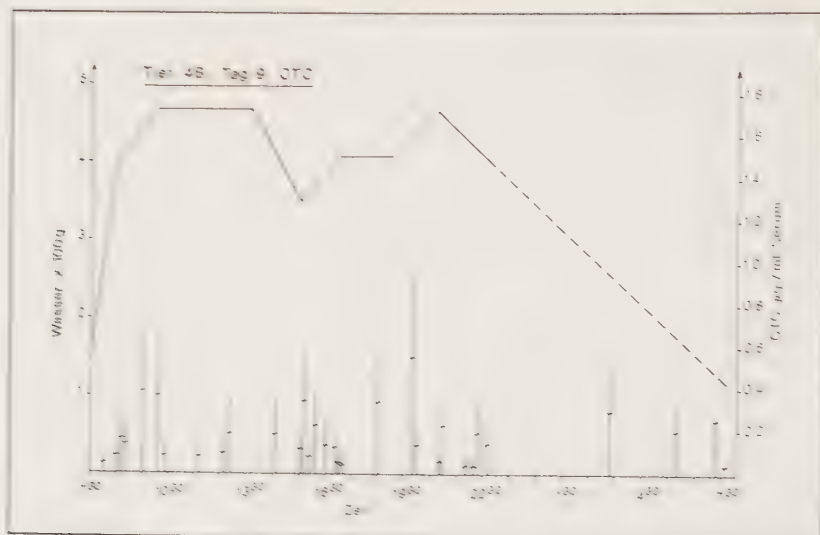


Abbildung 23: Durchschnittliche Wasseraufnahme - tiefer Blutspiegel (Tier 5B, Tag 7, CTC)

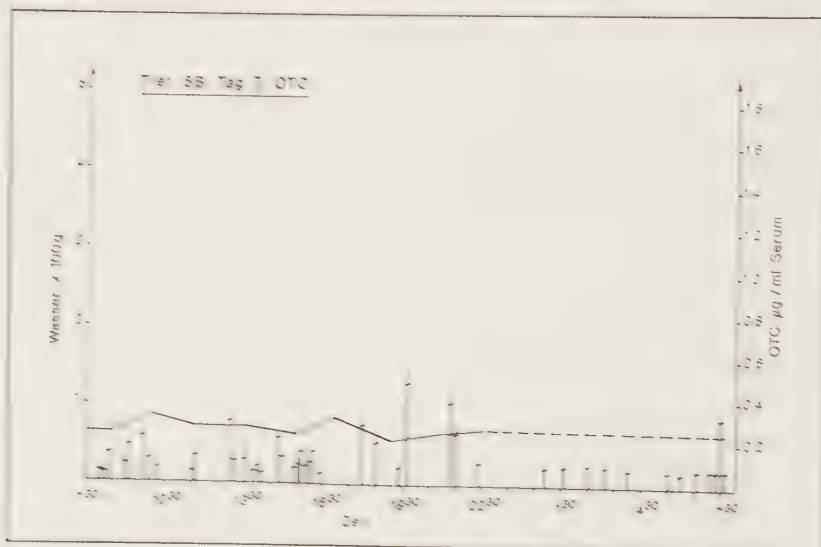
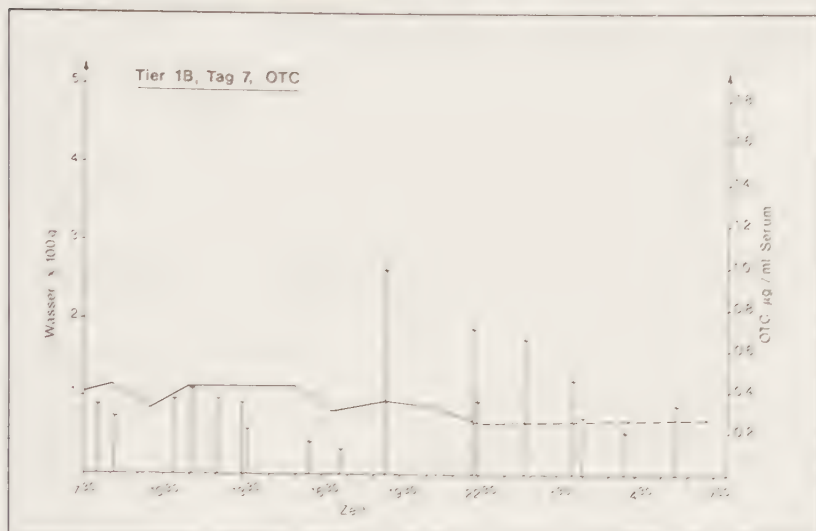


Abbildung 24: Durchschnittliche Wasseraufnahme - hohe Blutspiegel (Tier 1B, Tag 7, OTC)



Das Trinkverhalten, bei dieser Variante wichtigster Einflussfaktor auf die Entstehung unterschiedlicher Blutspiegel, ist in Tabelle 29 charakterisiert.

Die ad libitum gefütterten B-Ferkel tranken erwartungsgemäss auch während der ungestörten "Ruhephase" von 23.00 bis 7.40 Uhr. Bei einer durchschnittlich aufgenommenen Wassermenge von 75.9 g pro Trinkakt tranken die Ferkel 25.8 ± 8.5 mal pro Tag. Tier 2B trank häufig viel Wasser und nahm so pro Versuchstag auch eine grosse Menge auf (Tabelle 27). Tier 5B trank sehr häufig kleine Mengen und Ferkel 3B selten, dafür relativ viel aufs Mal. Dieses individuelle Trinkverhalten setzte sich auch während der Ruhephase von 23.00 bis 07.40 Uhr fort.

Die durchschnittlichen Trinkintervalle schwankten zwischen 36.7 Minuten bei Tier 2B und 76.0 Minuten bei Ferkel 3B, bei einem Durchschnitt von 62.5 ± 18.4 Minuten. Während der Ruhephase war das Trinkintervall verlängert und betrug durchschnittlich 104.9 ± 60.4 Minuten.

Tabelle 29: Trinkverhalten, Variante B

ganzer Tag Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1B	22.1 ± 10.2	75.4 ± 29.9	69.9 ± 23.3
2B	33.1 ± 3.7	79.8 ± 12.1	40.7 ± 7.7
3B	16.8 ± 3.7	142.7 ± 35.0	76.0 ± 30.3
4B	23.1 ± 7.2	51.6 ± 6.2	70.4 ± 27.8
5B	39.2 ± 3.0	33.5 ± 4.3	36.7 ± 2.6
6B	20.3 ± 5.3	72.4 ± 11.5	78.6 ± 27.4
Ø	25.8 ± 8.5	75.9 ± 37.1	62.5 ± 18.4
23.00-07.40 Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1B	5.2 ± 2.3	70.8 ± 42.4	80.3 ± 20.6
2B	5.8 ± 1.6	65.3 ± 23.5	71.3 ± 27.7
3B	2.6 ± 1.7	99.3 ± 38.9	202.6 ± 129.3
4B	3.6 ± 1.3	50.5 ± 11.9	156.9 ± 94.6
5B	10.3 ± 2.4	27.5 ± 4.6	54.5 ± 15.8
6B	6.2 ± 2.9	63.7 ± 17.2	63.6 ± 30.0
Ø	5.6 ± 2.7	62.9 ± 23.7	104.9 ± 60.4

In Tabelle 30 sind die durchschnittlichen Trinkwasserverluste der B-Tiere aufgeführt.

Tabelle 30: Trinkwasserverluste in % des Wasserverbrauches, Variante B

Tier	%
1B	3.2 ± 4.2
2B	15.8 ± 4.1
3B	13.5 ± 6.5
4B	28.4 ± 8.0
5B	17.4 ± 3.9
6B	33.6 ± 7.1
Ø	18.7 ± 10.9

Auch am Trinkwassernippel haben sich die B-Ferkel unterschiedlich verhalten. Tier 1B trank beinahe ohne Verluste (3.2 %). Ferkel 6B vergeudete einen Drittel des verbrauchten

Trinkwassers (33.6 %). Der Durchschnittswert von 18.7 ± 10.9 Prozent liegt über dem Wert der ebenfalls trinkwassermediierten Variante A (12.9 %; Kapitel 3.6.1.). Die individuellen Schwankungen sind so gross, dass bei gegebenen technischen Installationen kaum etwas über die zu erwartenden Trinkwasserverluste ausgesagt werden kann.

Das unterschiedliche Trinkverhalten der B-Ferkel kann wie folgt beschrieben werden:

- Abbildung 20 (Tier 5B, Tag 3, Chlortetrazyklin): An 14 der 60 Versuchstage tranken die Ferkel in regelmässigen Abständen kleine Mengen Wasser.
- Abbildung 21 (Tier 3B, Tag 4, Chlortetrazyklin): An 7 Versuchstagen wurden während des Tages relativ wenig und während der Ruhephase sehr wenig oder keine Trinkakte beobachtet. Die durchschnittliche Trinkmenge war relativ gross.
- Abbildung 23 (Tier 4B, Tag 9, Chlortetrazyklin): Während des Tages tranken die Tiere abwechselungsweise grössere und kleinere Mengen Wasser, nachts eher selten und nur wenig. An 31 Versuchstagen konnte dieses Bild gefunden werden.
- Abbildung 24 (Tier 1B, Tag 7, Oxytetrazyklin): Es wurden an 8 Versuchstagen relativ wenig Trinkakte mit grosser durchschnittlicher Trinkmenge registriert.

In Tabelle 31 sind die 60 Versuchstage nach der Beziehung Wasseraufnahme - Blutspiegel und den in den Abbildungen 20 bis 24 beschriebenen Trinkverhalten aufgeschlüsselt. Bei Chlortetrazyklinapplikation wurden auf tiefem Blutspiegelniveau etwa gleich viele Versuchstage mit gleichmässig geringen einzelnen Wasseraufnahmen und mit abwechselungsweise kleineren und grösseren Wasseraufnahmen gefunden. Hohe, gleichmässige Blutspiegel wurden nur an wenigen Tagen bei verschiedenem Trinkverhalten beobachtet, während hohe, schwankende Blutspiegel mit abwechselnd grösseren und klei-

neren oder nur grösseren Wasseraufnahmen verknüpft waren. Abwechselnd grosse und kleine Wasseraufnahmen wurden ebenso häufig auf tiefem wie auf höherem Oxytetrazyklinniveau gefunden. Kleine Wasseraufnahmen waren an 5 Tagen mit tiefen Oxytetrazyklinspiegeln zu beobachten, grosse an 5 Tagen mit Spiegeln auf höherem Niveau.

Tabelle 31: Anzahl Tagesgrafiken, aufgegliedert nach Grösse der Wasseraufnahme und Blutspiegelverlaufsformen (in Klammern: abgebildete Beispiele, Abbildung ..)

Blutspiegelverlauf	Wasseraufnahme pro Trinkakt				total
	klein	gross	gross u. klein	gross, am Tag	
Chlortetrazyklin:					
- tiefes Niveau, gleichmässig	8 (20)	0	6	1	15
- höheres Niveau, gleichmässig	1	1	0	2 (21)	4
- höheres Niveau, Schwankungen	0	2	5 (22)	4	11
total	9	3	11	7	30
Oxytetrazyklin:					
- tiefes Niveau	5 (23)	0	10	0	15
- höheres Niveau	0	5 (24)	10	0	15
total	5	5	20	0	30
Variante B: total	14	8	31		60

Gleichmässig grössere oder abwechselnd grössere und kleinere Wasseraufnahmen bewirkten häufiger höhere Tetrazyklinspiegel. Obwohl auch während der Nacht getrunken wurde, sank der Blutspiegel ab, wenn auch nicht in dem Masse wie bei den restriktiv gefütterten Varianten A und D.

Das Verzehrsverhalten, sekundär bei dieser Variante, ist in Tabelle 32 beschrieben.

Tabelle 32: Verzehrsverhalten, Variante B

ganzer Tag Tier	Anzahl Mahlzeiten	Ø Futtermenge je Mahlzeit [g]	Ø Mahlzeiten- intervall [min]
1B	17.9 ± 2.7	52.3 ± 6.2	82.6 ± 13.1
2B	20.3 ± 3.3	66.8 ± 10.1	72.6 ± 18.1
3B	16.6 ± 4.6	53.9 ± 12.4	88.8 ± 22.5
4B	10.4 ± 3.4	48.2 ± 10.8	148.8 ± 48.5
5B	24.3 ± 2.7	27.0 ± 3.2	60.2 ± 7.3
6B	18.8 ± 3.2	45.6 ± 5.7	78.3 ± 13.0
Ø	18.1 ± 4.6	49.0 ± 13.0	88.6 ± 31.1
23.00-07.40 Tier	Anzahl Mahlzeiten	Ø Futtermenge je Mahlzeit [g]	Ø Mahlzeiten- intervall [min]
1B	4.9 ± 1.2	60.5 ± 13.2	114.2 ± 40.8
2B	4.4 ± 2.0	64.1 ± 21.6	91.7 ± 52.4
3B	4.7 ± 1.6	40.5 ± 16.1	90.1 ± 37.7
4B	3.3 ± 1.6	53.1 ± 16.6	160.5 ± 72.2
5B	8.8 ± 1.0	25.3 ± 3.6	59.0 ± 9.0
6B	6.9 ± 2.0	46.7 ± 8.2	79.7 ± 21.3
Ø	5.5 ± 2.0	48.4 ± 14.2	99.2 ± 35.0

Die durchschnittlich 18.1 ± 4.6 Mahlzeiten pro Tag wurden in regelmässigen Abständen verzehrt. Tier 4B wies sehr wenige Mahlzeiten auf und frass auch wenig Futter pro Mahlzeit. Tier 5B frass sehr häufig kleine Mengen. Das Verzehrsverhalten ist dem Trinkverhalten in diesen Durchschnittswerten sehr ähnlich (vergleiche Tabelle 29). Zwei Typen des Verzehrsverhaltens konnten unterschieden werden:

- Abbildung 25 (Tier 2B, Tag 4, Oxytetrazyklin): An 41 Versuchstagen wurden abwechslungsweise grössere und kleinere Mahlzeiten aufgenommen.
- Abbildung 26 (Tier 5B, Tag 2, Chlortetrazyklin): Je nach Grösse des Ferkels wurden durchwegs grössere oder kleinere Mahlzeiten aufgenommen. An 19 Versuchstagen war dieses

Bild zu beobachten.

Legende zu den Abbildungen 25 und 26:
(Definitionen in Kapitel 2.11.)

- Serumkonzentration Chlor- und
Oxytetracyklin ($\mu\text{g/ml}$) : — — — —
- Wasserverlust (g) : $\left. \begin{array}{c} \{ \\ + \\ \} \end{array} \right\}$ Wasserverbrauch (g)
- Wasseraufnahme (g) : $\left. \begin{array}{c} \{ \\ + \\ \} \end{array} \right\}$
- Futtermittelverbrauch (g) : $\perp$

Abbildung 25: Abwechslungsweise grössere und kleinere
Mahlzeiten (Tier 2B, Tag 4, OTC)

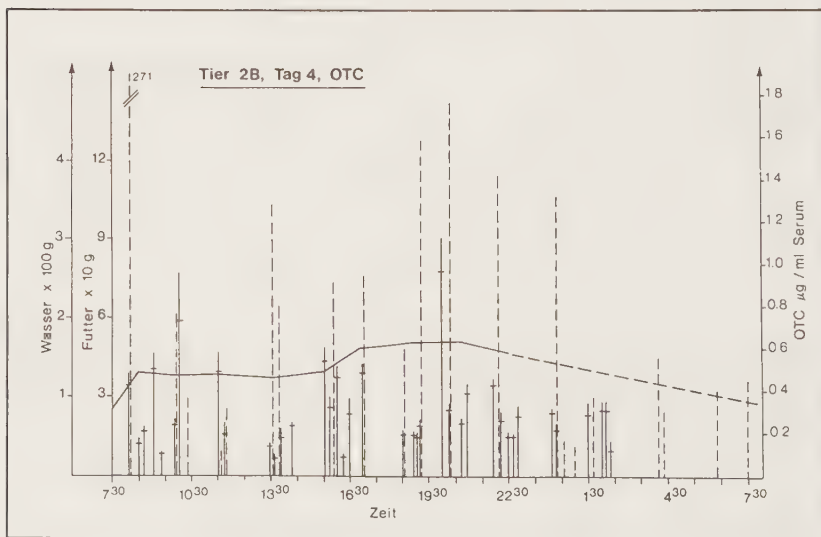
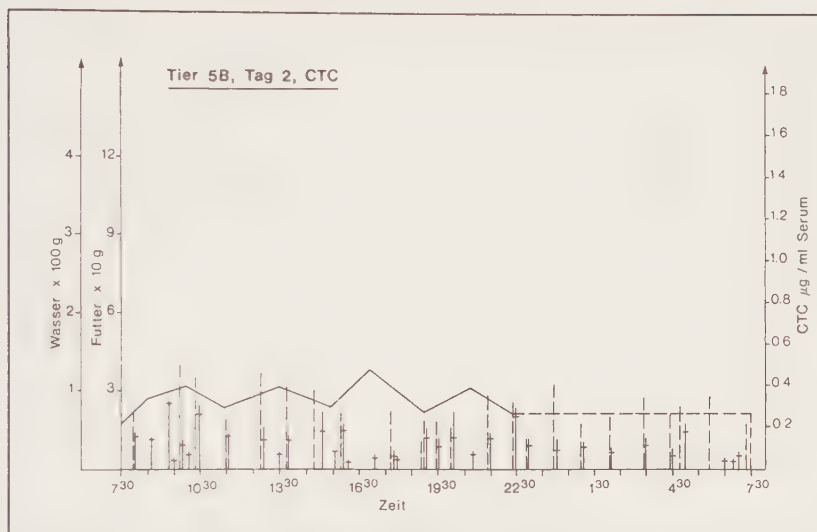


Abbildung 26: Durchwegs kleinere Mahlzeiten
(Tier 5B, Tag 2, CTC)



Das Verzehrsverhalten beeinflusst die Serumkonzentration an Tetracyklinen nur indirekt durch seinen Einfluss auf das Trinkverhalten, indem während der ungestörten Ruhephase immer wieder gefressen und anschliessend daran auch getrunken wird.

3.6.3. VARIANTE C

Die sechs Tiere der Variante C hatten während des Versuches Medizinalfutter mit Chlor- oder Oxytetracyclin ad libitum zur Verfügung.

In Abbildung 7 sind die durchschnittlichen Blutspiegel der C-Tiere dargestellt. Die im Vergleich zu den anderen Varianten gleichmässigsten Blutspiegel lassen aber den Zusammenhang zur insgesamt aufgenommenen Futtermenge an vielen Versuchstagen vermissen. Angaben über den Futterverzehr und das Verzehrs- und Trinkverhalten sollen die von Tier zu Tier stark unterschiedlichen Ergebnisse erläutern.

In Tabelle 33 sind der durchschnittliche Futterverzehr und die durchschnittliche Wasseraufnahme der C-Ferkel pro Versuchstag aufgelistet.

Tabelle 33: Durchschnittlicher Futterverzehr und durchschnittliche Wasseraufnahme pro Versuchstag

		Versuchstage 1 - 5		Versuchstage 6 - 10		
Tier	Med	Futter [g]	Wasser [g]	Med	Futter [g]	Wasser [g]
1C*	CTC	1030 ± 53	1574 ± 191	OTC	1030 ± 109	1542 ± 337
2C	OTC	1277 ± 171	2176 ± 419	CTC	1453 ± 157	2438 ± 345
3C	CTC	859 ± 97	2102 ± 206	OTC	953 ± 87	2264 ± 311
4C	OTC	712 ± 100	1143 ± 242	CTC	1082 ± 83	2342 ± 167
5C	CTC	582 ± 99	1626 ± 177	OTC	610 ± 171	1740 ± 459
6C	OTC	697 ± 101	1633 ± 328	CTC	1045 ± 76	2471 ± 403
Ø		860 ± 256	1709 ± 380		1029 ± 270	1955 ± 249

* Tier 1C = 1. Versuchsdurchgang, Variante C

Die durchschnittlichen Werte aus Tabelle 33 sind in Kapitel 3.4.1. mit den Werten der anderen Varianten verglichen. Bei Tier 1C war der durchschnittliche Futterverzehr in der ersten und zweiten Versuchsperiode genau gleich gross, bei den anderen C-Tieren war er während der Tage 6 - 10 höher. Die Tiere 1C, 3C, und 5C erhielten zuerst Chlor-, dann Oxytetra-

zyklin; der Verzehr stieg um durchschnittlich 41 g pro Versuchstag. Wenn zuerst Oxytetrazyklin verabreicht wurde (Tiere 2C, 4C und 6C), stieg der Verzehr um durchschnittlich 298 g.

Bei dieser Variante zeigte sich die leistungsfördernde Wirkung von Chlortetrazyklin am deutlichsten (Erhöhung des Futterverzehrs und Beschleunigung des Wachstums), dies in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Literaturübersicht von Braude et al. (1953).

In Tabelle 34 sind die durchschnittlichen Blutspiegel aufgeführt, die pro Versuchstag von den C-Ferkeln erreicht wurden.

Tabelle 34: Durchschnittliche Blutspiegel, Variante C

	Ø Blutspiegel µg/ml Serum	
Tier	5 Versuchstage mit Chlortetrazyklin	5 Versuchstage mit Oxytetrazyklin
1C*	0.723 ± 0.197	0.395 ± 0.071
2C**	0.277 ± 0.086	0.215 ± 0.103
3C*	0.498 ± 0.170	0.372 ± 0.037
4C**	0.776 ± 0.055	0.148 ± 0.093
5C*	0.256 ± 0.084	0.257 ± 0.090
6C**	0.842 ± 0.230	0.108 ± 0.106
Ø	0.562 ± 0.257	0.249 ± 0.116

* Erste Versuchsperiode Chlortetrazyklin, zweite Versuchsperiode Oxytetrazyklin

** Erste Versuchsperiode Oxytetrazyklin, zweite Versuchsperiode Chlortetrazyklin

Bei Chlortetrazyklinapplikation lag der durchschnittlich erreichte Blutspiegel (0.562 ± 0.257 µg/ml Serum) über dem bei Oxytetrazyklin (0.249 ± 0.116 µg/ml). Auch bei diesen Mittelwerten ist die Streuung sehr gross und wird zum Teil dadurch verursacht, dass jeweils die Hälfte der Daten für einen Mittelwert aus der ersten, die andere Hälfte aus der zweiten Versuchsperiode stammt. Trotz der grossen Streuungen

unterscheiden sich diese Werte aber signifikant (t-Test, gepaarte Stichproben, Irrtumswahrscheinlichkeit 10 %). Besonders auffällig ist der Unterschied bei Tier 6C, bei dem die höchsten Chlor- und die niedrigsten Oxytetracyklinspiegel aller C-Tiere gefunden wurden.

Der an vielen Versuchstagen fehlende Zusammenhang zwischen aufgenommener Futtermenge und den damit erreichten Blutspiegeln soll anhand der folgenden Beispiele erläutert werden:

- Abbildung 27 (Tier 5C, Tag 3, Chlortetracyklin): Ein durchschnittlicher Futterverzehr bewirkte nur einen geringen, gleichmässigen Chlortetracyklinspiegel. 10 Versuchstage lassen sich in diese Gruppe einordnen.
- Abbildung 28 (Tier 4C, Tag 9, Chlortetracyklin): Ein hoher Medizinalfutterverzehr bewirkte einen hohen, gleichmässigen Blutspiegel. An 12 Versuchstagen zeigte sich dieses Bild.
- Abbildung 29 (Tier 6C, Tag 6, Chlortetracyklin): Ein hoher Futterverzehr führte an 8 Versuchstagen zu einem hohen, stark schwankenden Blutspiegel.
- Abbildung 30 (Tier 6C, Tag 4, Oxytetracyklin): Eine durchschnittliche bis hohe Medizinalfutteraufnahme bewirkte an 17 Versuchstagen nur einen niedrigen, gleichmässig verlaufenden Oxytetracyklinspiegel.
- Abbildung 31 (Tier 3C, Tag 9, Oxytetracyklin): An 13 Tagen wurden bei durchschnittlichem bis hohem Medizinalfutterverzehr relativ hohe, gleichmässig verlaufende Oxytetracyklinkonzentrationen gefunden.

Legende zu den Abbildungen 27 -31:
(Definitionen Kapitel 2.11.)

- Serumkonzentration Chlor- oder
Oxytetracyklin ($\mu\text{g/ml}$) : — — — —

- Futterverzehr (g) : 

Der wichtigste Einflussfaktor auf den Zusammenhang Medizinalfutteraufnahme - erreichte Blutspiegel ist neben der aufgenommenen Futtermenge das Verzehrverhalten. In Tabelle 35 sind die Verzehrparameter der C-Tiere aufgeführt.

Abbildung 27: Durchschnittlicher Futterverzehr - geringer gleichmässiger Spiegel (Tier 5C, Tag 3, CTC)

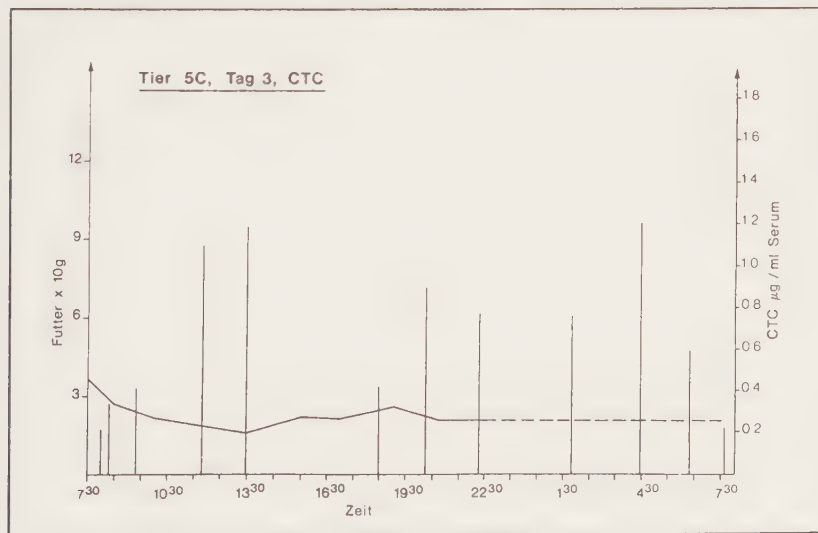


Abbildung 28: Hoher Futterverzehr - hoher, gleichmässiger Blutspiegel (Tier 4C, Tag 9, CTC)

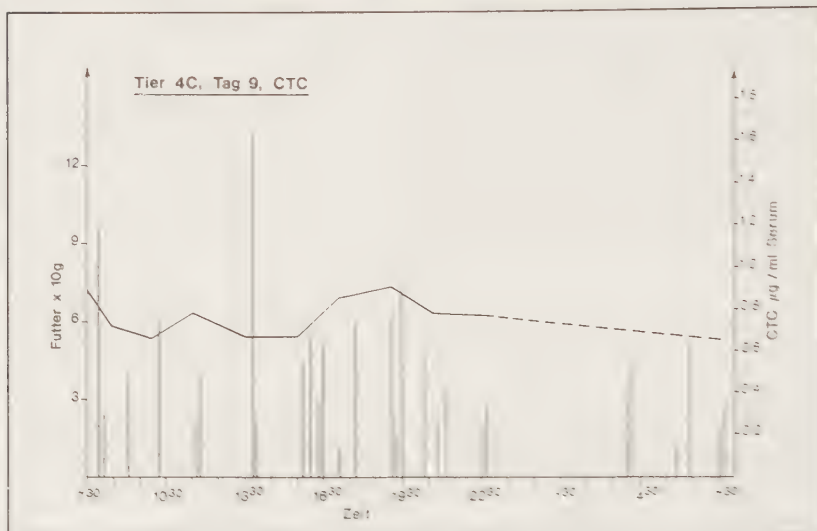


Abbildung 29: Hoher Futterverzehr - hoher, stark schwankender Spiegel (Tier 6C, Tag 6, CTC)

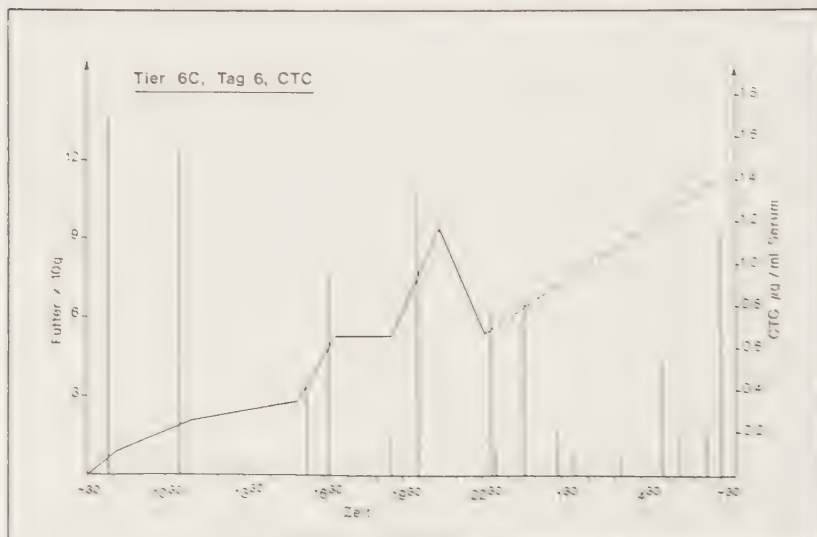


Abbildung 30: Durchschnittlicher Futterverzehr - niedriger Blutspiegel (Tier 6C, Tag 4, OTC)

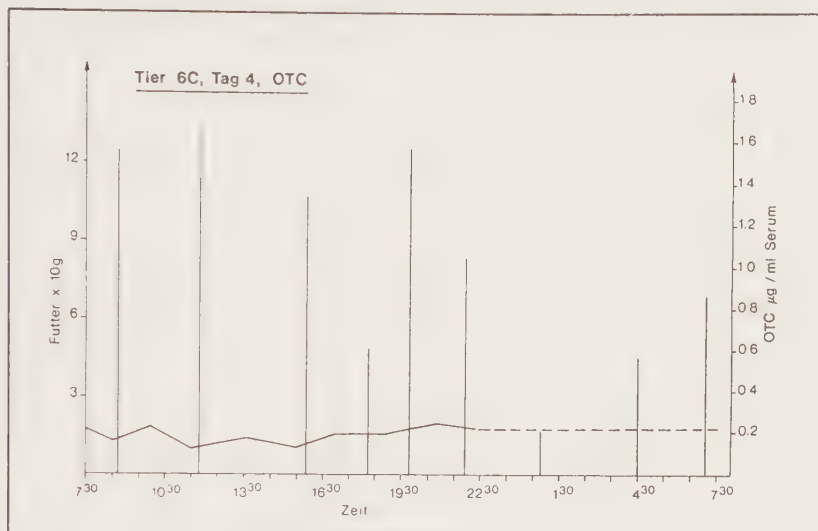


Abbildung 31: Durchschnittlicher Futterverzehr - hoher, gleichmässiger Spiegel (Tier 3C, Tag 9, OTC)

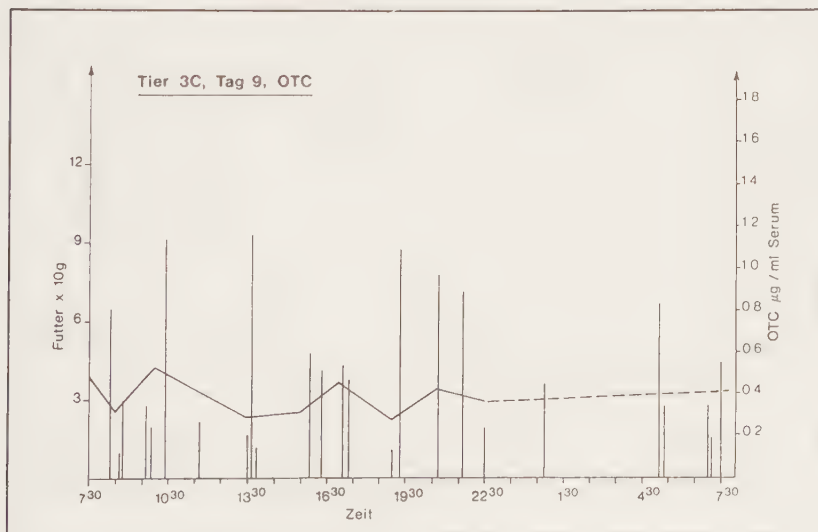


Tabelle 35: Verzehrparameter, Variante C

ganzer Tag Tier	Anzahl Mahlzeiten	Ø Futtermenge je Mahlzeit [g]	Ø Mahlzeiten- intervall [min]
1C	23.4 ± 3.6	45.0 ± 7.8	61.7 ± 10.5
2C	20.3 ± 2.8	67.9 ± 9.6	71.9 ± 9.5
3C	21.0 ± 2.6	43.3 ± 3.1	69.9 ± 8.3
4C	20.9 ± 5.1	43.1 ± 3.6	74.5 ± 18.8
5C	12.3 ± 2.2	49.2 ± 10.9	118.8 ± 17.3
6C	17.4 ± 5.5	52.3 ± 13.3	93.8 ± 33.2
Ø	19.2 ± 3.9	50.1 ± 9.4	81.8 ± 21.0
23.00-07.40 Tier	Anzahl Mahlzeiten	Ø Futtermenge je Mahlzeit [g]	Ø Mahlzeiten- intervall [min]
1C	5.3 ± 1.5	55.8 ± 17.1	97.7 ± 30.0
2C	4.7 ± 1.4	77.9 ± 26.1	106.4 ± 33.8
3C	5.0 ± 1.4	48.0 ± 14.0	89.8 ± 24.7
4C	4.9 ± 1.2	57.4 ± 17.4	118.4 ± 41.0
5C	3.5 ± 1.5	53.4 ± 11.1	147.1 ± 66.1
6C	5.8 ± 2.7	46.1 ± 13.9	96.9 ± 39.9
Ø	4.9 ± 0.8	56.4 ± 11.4	109.4 ± 20.9

Die C-Tiere nahmen pro Versuchstag durchschnittlich 19.2 ± 3.9 Mahlzeiten auf. Tier 2C war während des Versuches das schwerste aller C-Ferkel und frass wohl deshalb auch überdurchschnittlich grosse Mahlzeiten (67.9 ± 9.6 g). Tier 5C frass selten durchschnittlich grosse Mahlzeiten, es war das leichteste Tier. Während der Ruhephase nahmen die C-Ferkel erwartungsgemäss in ziemlich regelmässigen Abständen Futter auf, durchschnittlich 4.9 ± 0.8 mal. Die durchschnittlich aufgenommene Futtermenge betrug 56.4 ± 11.4 g, das Mahlzeitenintervall dauerte 109.4 ± 20.9 Minuten gegenüber 81.8 ± 21.0 Minuten während des ganzen Versuchstages.

Die Tagesgrafiken der insgesamt 60 Versuchstage konnten folgenden Verzehrsmustern zugeordnet werden:

- Abbildung 30 (Tier 6C, Tag 4, Oxytetracyclin): An 8 Versuchstagen nahmen die C-Ferkel durchwegs etwa gleich gros-

se Mahlzeiten auf.

- Abbildung 31 (Tier 3C, Tag 9, Oxytetrazyklin): An 52 Versuchstagen nahmen die Ferkel abwechselnd grössere und kleinere Medizinalfuttermahlzeiten auf.

Die Verteilung der Mahlzeiten über 24 Stunden war ziemlich regelmässig, wie es schon bei den B-Ferkeln (Kapitel 3.6.2.) beobachtet werden konnte.

In Tabelle 36 sind die 60 Versuchstage nach der Beziehung Medizinalfutteraufnahme - Blutspiegelverlauf und den in den Abbildungen 30 und 31 beschriebenen Verzehrsverhalten aufgeschlüsselt.

Bei Chlortetrazyklinapplikation wurden auf tiefem Blutspiegelniveau an 6 Versuchstagen abwechselnd grössere und kleinere Mahlzeiten, an 4 Versuchstagen durchwegs kleinere Mahl-

Tabelle 36: Anzahl Tagesgrafiken, aufgegliedert nach Blutspiegelverlauf und Verzehrsverhalten (mit Hinweis auf abgebildete Beispiele)

Blutspiegelverlauf	einzelne Mahlzeiten		total
	abwechselnd gross / klein	gross oder klein	
Chlortetrazyklin:			
- tiefes Niveau, gleichmässig	6	4 (Abb. 27)	10
- höheres Niveau, gleichmässig	12 (Abb. 28)	0	12
- höheres Niveau, Schwankungen	8 (Abb. 29)	0	8
total	26	4	30
Oxytetrazyklin:			
- tiefes Niveau	13	4 (Abb. 30)	17
- höheres Niveau	13 (Abb. 31)	0	13
total	26	4	30
Variante C: total	52	8	60

zeiten gefunden. Hohe gleichmässige und hohe schwankende Blutspiegel wurden nur im Zusammenhang mit abwechselnd grösseren und kleineren Mahlzeiten beobachtet.

Durchwegs kleinere Mahlzeiten wurden an 4 Versuchstagen mit geringen Oxytetrazyklinkonzentrationen gefunden. An 13 Versuchstagen mit tiefen Oxytetrazyklinspiegeln im Blut wurden abwechselnd grössere und kleinere Mahlzeiten registriert. Höhere Oxytetrazyklinspiegel konnten nur mit abwechselnd grösseren und kleineren Mahlzeiten in Zusammenhang gebracht werden.

Das bei dieser Variante sekundäre Trinkverhalten ist in Tabelle 37 beschrieben.

Die C-Ferkel tranken im Durchschnitt 24.5 ± 2.6 mal. Tier 5C trank relativ selten grosse Mengen Wasser, Tier 2C durchschnittlich oft grössere Mengen, abhängig von seinem Gewicht, das während des Versuches am höchsten von allen C-Ferkeln war. Das durchschnittliche Trinkintervall betrug in

Tabelle 37: Trinkverhalten, Variante C

ganzer Tag Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1C	23.5 ± 4.0	73.3 ± 14.8	55.5 ± 10.1
2C	23.8 ± 4.0	106.6 ± 19.6	58.8 ± 9.3
3C	28.8 ± 4.7	98.0 ± 12.5	51.0 ± 9.3
4C	24.0 ± 4.4	79.6 ± 25.1	63.0 ± 15.9
5C	21.1 ± 4.8	132.7 ± 23.8	66.3 ± 20.1
6C	25.8 ± 4.3	87.3 ± 15.8	57.1 ± 9.8
Ø	24.5 ± 2.6	96.3 ± 21.6	58.6 ± 5.4
23.00-07.40 Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1C	3.1 ± 2.3	63.8 ± 29.4	104.6 ± 48.8
2C	4.6 ± 1.5	128.2 ± 18.4	100.5 ± 26.5
3C	4.6 ± 1.3	78.4 ± 27.6	79.9 ± 59.9
4C	5.0 ± 2.7	75.2 ± 32.4	69.8 ± 44.8
5C	4.4 ± 2.2	106.4 ± 36.7	77.7 ± 38.1
6C	5.6 ± 2.1	75.7 ± 18.5	82.1 ± 47.0
Ø	4.6 ± 0.8	88.8 ± 24.3	85.8 ± 13.7

Abhängigkeit von der Anzahl Trinkakte und der durchschnittlichen Trinkmenge pro Trinkakt 58.6 ± 5.4 Minuten.

Während der "Ruhephase" von 23.00 bis 7.40 Uhr tranken die C-Ferkel 4.6 ± 0.8 mal durchschnittlich etwas kleinere Mengen Wasser als während des ganzen Tages.

Der Trinkwasserverlust schwankte zwischen 7.2 % (Tier 1C) und 42.0 % (Tier 5C) bei einem Durchschnittswert aller C-Ferkel von 16.4 ± 13.5 %. Tier 5C versuchte sich gelegentlich mit Trinkwasser zu bespritzen, daher die relativ hohen Verluste.

Bei der Sichtung der Tagesgrafiken konnten zwei Muster des Trinkverhaltens beobachtet werden:

- Abbildung 32 (Tier 2C, Tag 4, Oxytetracyklin): An 42 Versuchstagen tranken die C-Ferkel in einigermaßen regelmässigen Abständen über 24 Stunden.
- Abbildung 33 (Tier 1C, Tag 8, Oxytetracyklin): An 18 Versuchstagen wurde während der Nacht wenig oder gar kein Trinkwasser aufgenommen, obwohl regelmässig gefressen wurde.

Ein Einfluss der zwei unterschiedlichen Trinkverhaltensmuster auf den Blutspiegel von Chlor- und Oxytetracyklin konnte nicht gefunden werden, da der Futterverzehr eher die Wasseraufnahme beeinflusst als umgekehrt.

Legende zu den Abbildungen 32 und 33:
(Definitionen Kapitel 2.11.)

- Serumkonzentration Chlor- und
Oxytetracyklin ($\mu\text{g/ml}$) : ————

- Futterverzehr (g) : 

- Wasserverbrauch (g) : 

Abbildung 32: Regelmässig verteilte Trinkakte
(Tier 10, Tag 4, OTC)

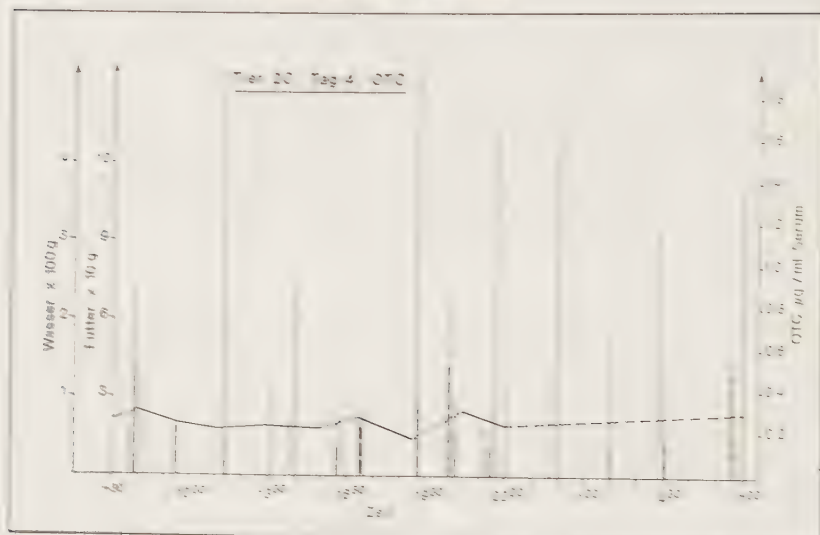
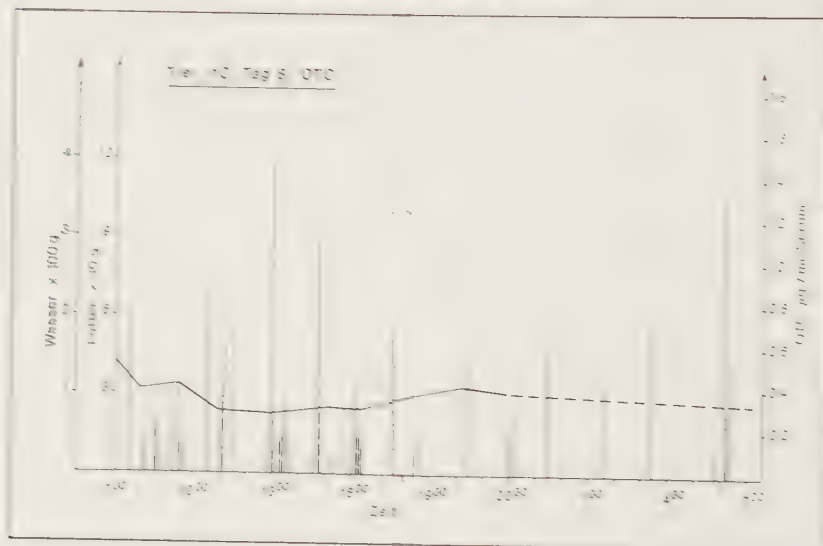


Abbildung 33: Keine Trinkakte in der Nacht
(Tier 10, Tag 5, OTC)



3.6.4. VARIANTE D

Die Ferkel der Variante D erhielten restriktiv Medizinalfutter zugeteilt. Die durchschnittlich erreichten Blutspiegel an Chlor- und Oxytetracyclin sind aus Abbildung 8 zu ersehen. In Kapitel 3.4.3. wurde auf den fehlenden Zusammenhang zwischen Medikamentenaufnahme und erreichtem Tetracyclinblutspiegel hingewiesen. Im folgenden soll auf die Einzel-tierdaten näher eingegangen und mit Beispielen von Tagesgra-fiken sollen die unterschiedlichen Ergebnisse belegt werden. Tabelle 38 informiert über den durchschnittlichen Futterver-zehr und die durchschnittliche Wasseraufnahme der D-Ferkel pro Versuchstag.

Tabelle 38: Durchschnittlicher Futterverzehr und durch-schnittliche Wasseraufnahme pro Versuchstag

Tier	Med	Versuchstage 1 - 5		Med	Versuchstage 6 - 10	
		Futter [g]	Wasser [g]		Futter [g]	Wasser [g]
1D*	CTC	775 ± 91	1997 ± 424	OTC	977 ± 47	2151 ± 233
2D	OTC	817 ± 104	1981 ± 287	CTC	999 ± 85	2311 ± 75
3D	CTC	761 ± 85	1825 ± 392	OTC	664 ± 178	1765 ± 354
4D	OTC	533 ± 75	1101 ± 231	CTC	894 ± 95	2008 ± 98
5D	CTC	363 ± 107	1189 ± 311	OTC	549 ± 96	1649 ± 393
6D	OTC	457 ± 101	1309 ± 158	CTC	636 ± 66	1847 ± 226
∅		618 ± 191	1567 ± 412		787 ± 193	1955 ± 249

* Tier 1D = 1. Versuchsdurchgang, Variante D

Die Durchschnittswerte von Tabelle 38 sind in Kapitel 3.4.1. mit den Werten der anderen Varianten verglichen. Bei allen Tieren ausser 3D lag der Verzehr in den Versuchstagen 6 bis 10 höher als in den Tagen 1 bis 5. Auch die Wasseraufnahme stieg an, wiederum mit Ausnahme von Ferkel 3D. Wenn in den Tagen 6 bis 10 Chlortetracyclin verabreicht wurde (Tiere 2D, 4D und 6D), stieg der Verzehr im Vergleich zu den Tagen 1 bis 5 um durchschnittlich 241 g an, wenn in den Tagen 6 bis 10 Oxytetracyclin gefüttert wurde, nur um 97 g. Chlortetra-

zyklin schien auch in dieser Variante den Verzehr stärker zu fördern als Oxytetracyklin (siehe 3.6.1.).

Ferkel 3D schien eine Aversion gegen das oxytetracyklinhaltige Futter zu haben. Es wühlte in den Futterwürfeln herum, lief grunzend vor dem Futtertrog hin und her, bis es nach einigen Minuten lustlos zu fressen begann.

Die zugemessene Ration wurde nur an wenigen Versuchstagen vollständig verzehrt und damit auch die vorgesehene Tetrazyklindosis von 20 mg/kg Körpergewicht nur an diesen Tagen aufgenommen (Abbildung 13). Eine Hauptursache für den geringen Verzehr ist der fehlende Kampf um das Futter am Trog, der sich bei restriktiv gefütterten Tieren stärker auswirkt als bei ad libitum Fütterung (Sambras, 1978).

Die von den einzelnen D-Tieren erreichten durchschnittlichen Tetrazyklinblutspiegel sind in Tabelle 39 aufgeführt.

Tabelle 39: Durchschnittliche Blutspiegel, Variante D

Tier	ø Blutspiegel µg/ml Serum	
	5 Versuchstage mit Chlortetracyklin	5 Versuchstage mit Oxytetracyklin
1D*	0.485 ± 0.066	0.202 ± 0.072
2D**	0.160 ± 0.028	0.147 ± 0.063
3D*	0.351 ± 0.126	0.316 ± 0.038
4D**	1.129 ± 0.273	0.098 ± 0.090
5D*	0.093 ± 0.026	0.021 ± 0.022
6D**	0.702 ± 0.129	0
ø	0.487 ± 0.384	0.131 ± 0.118

* Erste Versuchsperiode Chlortetracyklin, zweite Versuchsperiode Oxytetracyklin

** Erste Versuchsperiode Oxytetracyklin, zweite Versuchsperiode Chlortetracyklin

Der über alle Versuchstage erreichte durchschnittliche Blutspiegel lag bei Chlortetracyklinapplikation (0.487 ± 0.384 µg/ml Serum) höher als bei Oxytetracyklineinsatz (0.131 ± 0.118 µg/ml Serum). Die grosse Streuung dieser Mittelwerte

rührt zum Teil auch daher, dass sie zur Hälfte aus Daten der ersten, zur andern Hälfte aus Daten der zweiten Versuchswoche ermittelt wurden. In einem Mittelwertsvergleich (t-Test, gepaarte Stichproben) konnte der Unterschied trotzdem mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % gesichert werden.

Besonders auffällig waren diese Unterschiede bei den Tieren 4D und 6D, wo relativ hohe Chlortetrazyklinspiegel und wenig oder gar kein Oxytetrazyklin nachgewiesen werden konnten (Kapitel 3.4.3.).

Zur Illustrierung der Ergebnisse der Variante D und des oft fehlenden Zusammenhanges zwischen Medizinalfutteraufnahme und Blutspiegel dienen folgende Beispiele:

- Abbildung 34 (Tier 2D, Tag 2, Oxytetrazyklin): Aus einer durchschnittlichen bis hohen Medizinalfutteraufnahme resultiert nur ein geringer Anstieg des Oxytetrazyklinblutspiegels, wie dies an insgesamt 9 Versuchstagen zu beobachten war.
- An 8 Versuchstagen war bei geringer bis mittlerer Futteraufnahme überhaupt kein Oxytetrazyklin im Serum nachweisbar (Tabelle 41).
- An 7 Versuchstagen mit Oxytetrazyklinapplikation fiel ein weiteres Phänomen auf (Abbildung 35, Tier 1D, Tag 8): Aus einem relativ hohen Futterverzehr am Morgen resultierte nur ein bescheidener Anstieg des Blutspiegels, während die Nachmittagsration den Konzentrationsverlauf nicht beeinflusste, obwohl durchschnittlich beinahe die Hälfte des Medizinalfutters (47.1 %, Kapitel 3.5.) dann aufgenommen wurde.
- Abbildung 36 (Tier 3D, Tag 7, Oxytetrazyklin): Ein durchschnittlicher bis hoher Medizinalfutterverzehr führt zu einem relativ hohen Oxytetrazyklinspiegel. Dieses Bild wurde an 6 Versuchstagen gefunden.
- Abbildung 37 (Tier 4D, Tag 8, Chlortetrazyklin): Der hohe

Verzehr bewirkt an 18 Versuchstagen einen hohen Chlortetrazyklinspiegel.

- Abbildung 38 (Tier 5D, Tag 3, Chlortetrazyklin): Aus einer relativ geringen Futteraufnahme resultiert an 12 Versuchstagen ein tiefer Chlortetrazyklinspiegel.

Legende zu den Abbildungen 34 - 40:
(Definitionen Kapitel 2.11.)

- Serumkonzentration Chlor- und Oxytetrazyklin ($\mu\text{g/ml}$) : ————

- Futtermittelverzehr (g pro Fütterung) : 
- Wasserverbrauch (g) : 

Abbildung 34: Durchschnittlicher Futtermittelverzehr - geringer Blutspiegel (Tier 2D, Tag 2, OTC)

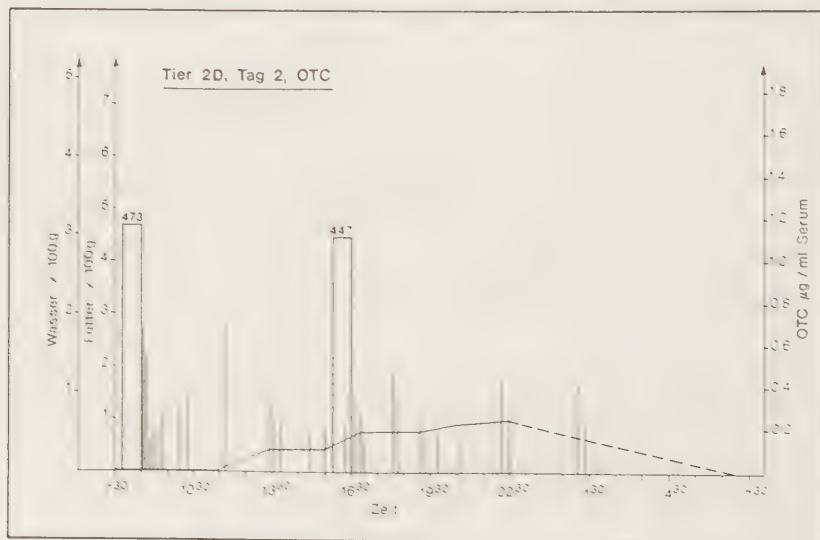


Abbildung 35: Fehlender Anstieg des Spiegels nach Futteraufnahme (Tier 1D, Tag 8, OTC)

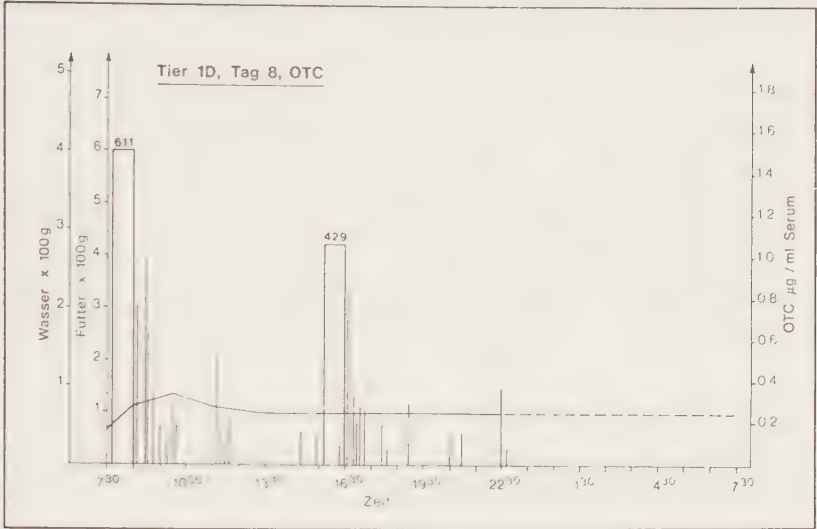


Abbildung 36: Durchschnittlicher Futterverzehr - hoher Blutspiegel (Tier 3D, Tag 7, OTC)

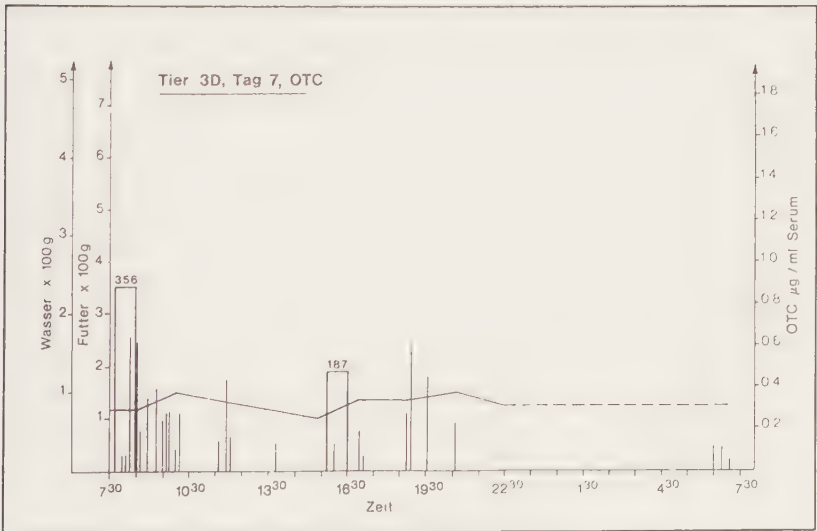


Abbildung 37: Hoher Futterverzehr - hoher Blutspiegel
(Tier 4D, Tag 8, CTC)

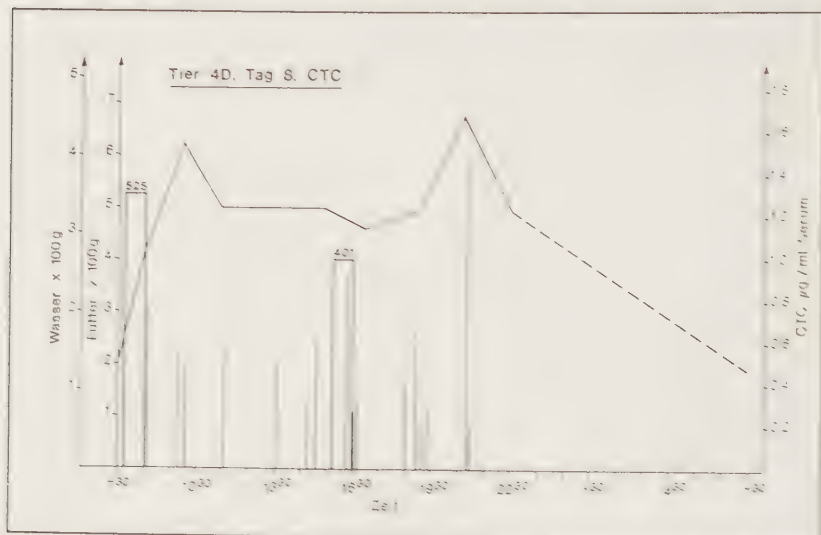
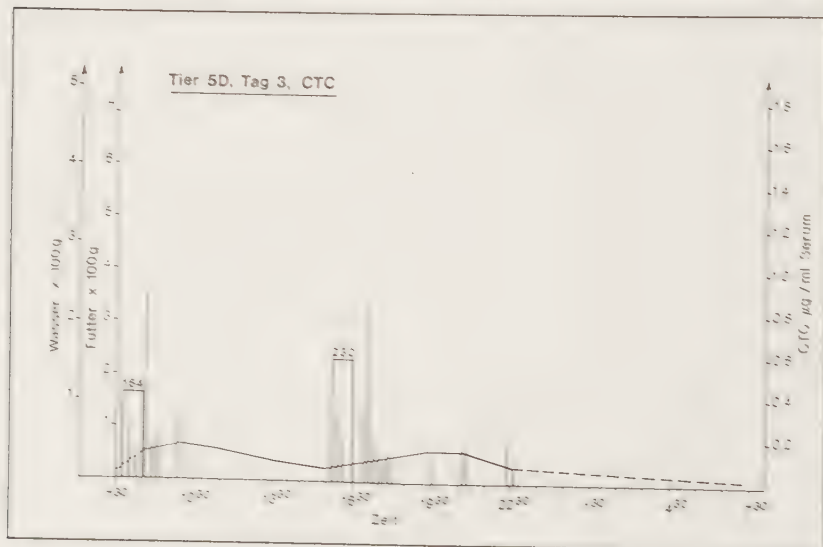


Abbildung 38: Geringe Futteraufnahme - tiefer Blutspiegel
(Tier 5D, Tag 3, CTC)



Tier 6D erreichte bei der Verfütterung von Chlortetrazyklin Blutspiegel, die den Erwartungen entsprachen, bei vergleichbarem Futterverzehr konnte aber kein Oxytetrazyklin im Serum nachgewiesen werden. Ferkel 6D zeigte während der Oxytetrazyklinapplikation keine gesundheitlichen Störungen, die Körpertemperatur lag immer im Normalbereich und die Kotbeschaffenheit liess keinen Hinweis auf eine Verdauungsstörung zu.

Auch in der Variante D kann nicht von der aufgenommenen Menge Medikament auf entsprechende Blutspiegel geschlossen werden. Die Hauptursache scheint in der individuell sehr stark schwankenden, tiefen Bioverfügbarkeit von Chlor- und Oxytetrazyklin zu liegen (Kapitel 3.4.3.).

Eine weitere Ursache der grossen Variationen könnte im unterschiedlichen Trinkverhalten der Ferkel liegen. In Tabelle 40 sind die Parameter des Trinkverhaltens der D-Tiere aufgelistet.

Die Anzahl Trinkakte pro Versuchstag streute von 17.0 bis 27.4, bei einem Durchschnittswert von 23.0 ± 3.8 . Der geringe Wert von 17.0 Trinkakten pro Tag bei Tier 4D wurde mit einer hohen durchschnittlichen Trinkmenge pro Trinkakt (119.2 g) kompensiert. Das Trinkintervall der D-Ferkel schwankte zwischen 38.9 und 58.9 Minuten bei einem Durchschnittswert von 47.7 ± 8.6 Minuten. Auch in diesem Wert drückt sich das spezielle Trinkverhalten von Ferkel 4D aus: Wenig Trinkakte bei grosser durchschnittlicher Wasseraufnahme.

In Abbildung 39 ist ein Beispiel eines "normalen" Trinkverhaltens abgebildet: Trinkakte fehlen in der Ruhephase und sind während des Tages gehäuft während und nach den Mahlzeiten zu beobachten. Bei einer relativ grossen Anzahl von Tieren waren die Trinkakte aber über den ganzen Zeitraum von 7.50 bis 23.00 Uhr gleichmässig "verteilt" (Abbildung 40).

Tabelle 40: Trinkwasserparameter, Variante D

ganzer Tag Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1D	27.4 ± 4.9	92.2 ± 27.7	39.7 ± 14.0
2D	26.7 ± 3.7	84.0 ± 10.9	41.8 ± 10.8
3D	21.6 ± 3.6	94.9 ± 18.6	58.9 ± 19.3
4D	17.0 ± 2.0	119.2 ± 29.7	55.2 ± 11.8
5D	22.4 ± 3.7	77.9 ± 12.3	51.7 ± 12.2
6D	22.7 ± 2.1	74.6 ± 11.8	38.9 ± 5.6
Ø	23.0 ± 3.8	90.5 ± 16.1	47.4 ± 8.6
23.00-07.40 Tier	Anzahl Trinkakte	Ø Trinkmenge Gramm/Trinkakt	Ø Trinkintervall Minuten
1D	1.2 ± 1.9	35.6 ± 21.7	166.0 ± 123.1
2D	0.6 ± 0.7	29.7 ± 30.7	-----1)-----
3D	1.2 ± 1.1	58.9 ± 46.9	40.0 ± 30.0
4D	0.1 ± 0.3	-----1)-----	-----1)-----
5D	1.0 ± 1.1	57.4 ± 47.5	268.3 ± 138.1
6D	0 ± 0	-----1)-----	-----1)-----
Ø	0.7 ± 0.5	44.7 ± 13.5	121.1 ± 119.2

¹⁾ Mangels Werten nicht bestimmbar

Die Sichtung der sechzig Tagesgrafiken ermöglichte eine Zuordnung zu mehreren Gruppen. In Tabelle 41 ist diese Zuordnung nach Blutspiegelverlauf und Trinkverhalten aufgeschlüsselt, zusätzlich wird je ein Beispiel aus der entsprechenden Gruppe angegeben.

An den dreissig Versuchstagen mit Chlortetrazyklinapplikation war das Trinkverhalten bei zweigipfligem Blutspiegel auf tieferem Niveau häufiger "verteilt", während auf höherem Niveau "normale" und "verteilte" Trinkverhalten etwa gleich häufig vorkamen.

Bei Oxytetrazyklinapplikation konnten keine eindeutig zweigipfligen Kurven gefunden werden. Abhängig von der niedrigen Bioverfügbarkeit (Kapitel 3.4.3. und Nietlispach, 1988) wirkte sich eine schwankende Aufnahme von Oxytetrazyklin weniger stark auf den Kurvenverlauf aus als bei Chlortetrazyklinapplikation.

Abbildung 39: "Normales" Trinkverhalten
(Tier 6D, Tag 6, CTC)

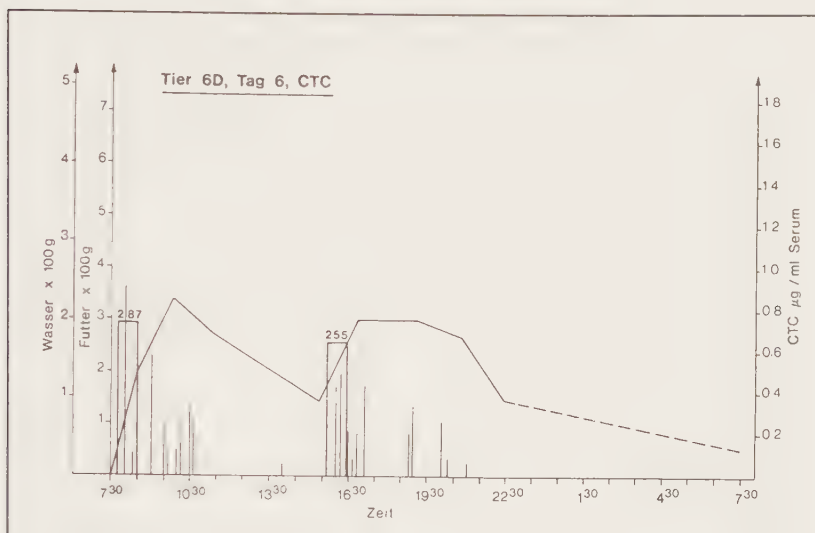


Abbildung 40: "Verteiltes" Trinkverhalten
(Tier 2D, Tag 10, CTC)

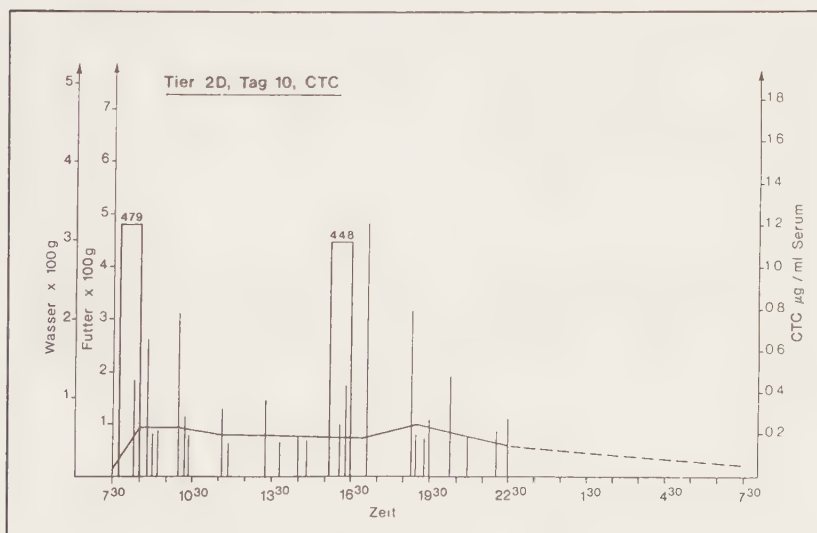


Tabelle 41: Anzahl der den einzelnen Kategorien zugeordneten Tagesgrafiken (mit Hinweis auf abgebildete Beispiele)

Blutspiegelverlauf	Trinkverhalten		total
	"normal"	"verteilt"	
Chlortetrazyklin:			
- Kurve zweigipflig, tiefes Niveau	4 (Abb. 38)	8 (Abb. 40)	12
- Kurve zweigipflig, höheres Niveau	10 (Abb. 39)	8 (Abb. 37)	18
total	14	16	30
Oxytetrazyklin:			
- kein Oxytetrazyklin nachweisbar	4	4	8
- Kurve tiefes Niveau	3	6 (Abb. 34)	9
- Kurve höheres Niveau	6 (Abb. 36)	0	6
- kein Peak nach der Abendration	5 (Abb. 35)	2	7
total	18	12	30
Variante D: total	32	28	60

"Verteiltes" Trinkverhalten konnte häufiger im Zusammenhang mit tiefen Blutspiegeln gefunden werden (Abbildung 34), während bei nicht nachweisbaren Blutspiegeln "normales" und "verteilt" Trinkverhalten gleich häufig vorkamen. Blutspiegelkurven auf höheren Niveau waren nur bei "normalem" Trinkverhalten zu finden.

Diese Ergebnisse lassen einen Hinweis darauf zu, dass Medikamente aus Medizinalfutter besser resorbiert werden, wenn die Ferkel während oder kurz nach der Mahlzeit viel Wasser aufnehmen, als wenn sie gleichmässig über den Tag verteilt trinken.

4. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die in Kapitel 1.4. gestellten Fragen sollen nun zusammenfassend beantwortet werden.

4.1. CHLORTETRAZYKLIN VERSUS OXYTETRAZYKLIN

Chlortetrazyklin scheint beim Ferkel eine bessere Bioverfügbarkeit zu haben als Oxytetrazyklin. Die in Kapitel 3.4.3. dargestellten, die Bioverfügbarkeit repräsentierenden Quotienten lagen bei Chlortetrazyklin für alle vier Varianten deutlich über den Oxytetrazyklinwerten. Die Ergebnisse von Walker (1988) und Nietlispach (1988) bestätigen die Überlegenheit von Chlortetrazyklin beim Ferkel. Walker fand für Chlortetrazyklin beim Ferkel eine Bioverfügbarkeit im Bereich von 12 bis 20 %, Nietlispach für Oxytetrazyklin 3.55 bis 5.32 %. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stellten Schifferli et al. (1982) beim Kalb eine deutliche Überlegenheit von Oxytetrazyklin fest.

Die Streuung der Blutspiegelwerte war durchwegs gross. Bei Oxytetrazyklinapplikation war an mehreren Versuchstagen kein Medikament im Blut nachzuweisen, trotz einer effektiv aufgenommenen Dosis von mindestens 7.5 mg/kg Körpergewicht.

Die Chlortetrazyklinspiegel lagen höher und streuten noch stärker als die Oxytetrazyklinwerte (Kapitel 3.3.).

Trolldenier (1977) hält eine Minimale Hemmkonzentration (MHK) von 0.5 µg Chlor- oder Oxytetrazyklin pro ml Serum für notwendig. Die durchschnittlichen Oxytetrazyklinkonzentrationen lagen bei allen vier Varianten unter diesem Wert. Bei Chlortetrazyklinapplikation wiesen die Tiere der Varianten B, C und D während 12 bis 24 Stunden pro Versuchstag Spiegel über 0.5 µg/ml Serum auf, die durchschnittlichen Werte der A-Tiere lagen unter dieser Grenze.

In einer mit Chlor- oder Oxytetrazyklin behandelten Schwei-

neherde wird es immer wieder Tiere haben, die keinen therapeutisch wirksamen Blutspiegel aufweisen.

Die erhebliche Streuung in den Blutspiegeln und der Bioverfügbarkeit beim gesunden Tier lässt auf noch grössere Schwankungen schliessen, wenn der perorale Einsatz der Antibiotika beim kranken Tier erfolgen soll.

Der Futterverzehr lag während der Applikation von Chlortetrazyklin höher als während der Anwendung von Oxytetrazyklin (Kapitel 3.4.1.). Der Unterschied ist grösser, wenn die Tetrazykline im Futter verabreicht werden als wenn sie dem Wasser zugesetzt werden; Chlortetrazyklin scheint auch in therapeutischer Dosierung als Leistungsförderer zu wirken.

Die Überlegenheit von Chlortetrazyklin wird etwas geschmälert durch seine schlechteren chemisch - physikalischen Eigenschaften. Der Gehalt im Medizinalfutter sank nach drei Monaten Lagerung so stark ab, das neues Futter hergestellt werden musste (Kapitel 3.2.). Unter Berücksichtigung eines Verfalldatums sollte chlortetrazyklinhaltiges Medizinalfutter aber ohne Wirkungsverluste einzusetzen sein. Der Oxytetrazykingehalt im Medizinalfutter sank während der ganzen Versuchszeit von sieben Monaten nicht ab, die Haltbarkeit scheint problemlos.

Die kürzere Halbwertszeit von Chlortetrazyklin im Trinkwasser wirkte sich unter unseren Versuchsbedingungen nicht aus, da das medizierte Trinkwasser täglich neu zubereitet wurde.

Die Ergebnisse aus unseren Versuchen lassen den Schluss zu, dass sich Chlortetrazyklin bei Absetzferkeln besser zur peroralen Applikation eignet, weil es bei gleicher Dosierung zu höheren Wirkstoffspiegeln im Blut führt als Oxytetrazyklin.

4.2. WASSERMEDIKATION VERSUS FUTTERMEDIKATION

Bei Chlortetrazyklinapplikation war die Bioverfügbarkeit bei Futtermedikation grösser, als wenn das Antibiotikum mit dem Wasser verabreicht wurde (Tabelle 19; Kapitel 3.4.3.). Dies gilt auch bei Oxytetrazyklinanwendung im Vergleich der Varianten C (Medizinalfutter ad libitum) und B (Trinkwassermedikation, ad libitum gefüttert). Bei den restriktiv gefütterten Tieren war die Bioverfügbarkeit des Oxytetrazyklins jedoch bei den trinkwassermedizierten A-Tieren höher als bei den D-Ferkeln (Medizinalfutter).

Auch wurde mehr Medizinalfutter als Futter ohne antimikrobielle Wirkstoffe bei Wassermedikation verzehrt, während etwa gleichviel mediziertes Wasser wie Trinkwasser ohne antimikrobielle Wirkstoffe aufgenommen wurde (Kapitel 3.4.1.). Der höhere Medizinalfutterverzehr bewirkte einerseits einen höheren Blutspiegel, andererseits wurde auch das Wachstum beschleunigt.

Der Quotient Wasseraufnahme/Futterverzehr war bei den futtermedizierten Tieren grösser, das heisst, pro g aufgenommenes Medizinalfutter wurde mehr Wasser aufgenommen als pro g Futter ohne antimikrobielle Wirkstoffe.

Bei der Sichtung der Tagesgrafiken (Kapitel 3.6.1. - 3.6.4.) zeigte sich bei den futtermedizierten Tieren viel häufiger als bei den wassermedizierten Ferkeln das erwartete Bild: Im Anschluss an eine Mahlzeit ist ein Anstieg des Blutspiegels zu beobachten, und wenn die Ferkel längere Zeit nicht fressen, sinkt die Konzentration ab. Der Zusammenhang Medizinalfutteraufnahme - Blutspiegel scheint enger zu sein als die Beziehung Aufnahme an mediziertem Trinkwasser - Blutspiegel, ungeachtet dessen, ob ad libitum oder restriktiv gefüttert wird. Ausserdem beeinflusst das Fressverhalten das Trinkverhalten und nicht umgekehrt (Kapitel 3.6.1. - 3.6.4.), was

auch Phelps (1987) feststellte. Der oft betonte Vorzug der Wassermedikation, wonach kranke Tiere noch trinken, wenn sie schon nicht mehr fressen (Qureshi, 1987), scheint durch diese Abhängigkeit des Trinkverhaltens vom Fressverhalten kaum Bedeutung zu haben.

Neben der schlechteren Bioverfügbarkeit von Chlor- und Oxytetracyclin bei Wassermedikation sind folgende Nachteile zu beachten:

- Die technischen Installationen für die Zumischung von Medikamenten zum Trinkwasser sind aufwendig und in den schweizerischen Schweinehaltungsbetrieben kaum vorhanden.
- Trinkwasserverluste bedeuten Verluste an Medikament. Entsprechend der Höhe der Verluste muss für dieselbe Dosis (mg pro kg Lebendgewicht) eine grössere Menge Medikament aufgewendet werden.
- Vergeudetes Trinkwasser gelangt in die Gülle und negative Einflüsse der Antibiotika auf die Fermentationsprozesse können nicht ausgeschlossen werden.

Entsprechend diesen Ergebnissen ist die Verabreichung von Medizinalfutter der Applikation von mediziertem Trinkwasser vorzuziehen.

4.3. AD LIBITUM FÜTTERUNG VERSUS RESTRIKTIVE FÜTTERUNG

Die ad libitum gefütterten Tiere der Varianten B und C wiesen die höheren, gleichmässigeren Serumkonzentrationen an Chlor- und Oxytetracyclin auf als die restriktiv gefütterten Ferkel A und D (Kapitel 3.3.). Der Futterverzehr und der Tageszuwachs waren erwartungsgemäss bei den ad libitum gefütterten Varianten höher (Kapitel 3.4.1.), hingegen tranken die restriktiv gefütterten Tiere mehr Wasser pro g Futter als die Ferkel, die Futter zur freien Verfügung hatten.

Während der Nacht frassen die ad libitum gefütterten Ferkel in einigermaßen regelmässigen Abständen und nahmen entsprechend Wasser auf. Abhängig von der zweimaligen rationierten Fütterung tranken die Ferkel der Varianten A und D während der Nacht wenig oder gar nichts.

Das regelmässige Verzehrverhalten der ad libitum gefütterten Tiere zeigte sich auch beim Blutspiegelverlauf, der bei Variante C (ad libitum Medizinalfutter) über die ganze Versuchsperiode am gleichmässigsten war (Kapitel 3.3.). Die C-Ferkel frassen in regelmässigen Abständen über 24 Stunden so viel Futter, dass der Spiegel während der Nacht nicht wesentlich absank.

Die Tiere der Variante B nahmen in derselben Regelmässigkeit wie die C-Ferkel während der Nacht Futter auf. Auch tranken sie nachts, aber seltener als während des Tages. Die Blutspiegel der Variante B (Medikament im Trinkwasser, ad libitum gefüttert) weisen deshalb einen deutlichen Tag/Nacht-Rhythmus auf. Dieser zeigte sich besonders deutlich bei Chlortetrazyklinapplikation.

Die Blutspiegel der Tiere der Variante D (restriktiv Medizinalfutter) verliefen besonders bei Chlortetrazyklinapplikation deutlich zweigipflig, wie dies bei zweimaliger rationierter Fütterung zu erwarten war. Die Hälfte der D-Tiere (Kapitel 3.6.4.) trank vorwiegend während und nach der Fütterung, die andere Hälfte trank über den ganzen Tag in einigermaßen regelmässigen Abständen. Es schien, dass die Ferkel, die während und nach den Mahlzeiten häufiger tranken, das Medizinalfutter besser absorbierten.

Die tiefsten Blutspiegel, zudem mit den grössten Schwankungen, wurden bei den Ferkeln der Variante A (Trinkwassermedikation, restriktive Fütterung) gefunden (Kapitel 3.6.1.). Hauptursachen sind die geringe Trinkwasseraufnahme in der Nacht und das unterschiedliche Trinkverhalten während des Tages.

Bei peroraler Applikation von Chlor- und Oxytetrazyklin ist

die ad libitum Fütterung günstiger zu bewerten als die restriktive Futterzuteilung. Sowohl bei Futter- als auch bei Wassermedikation wiesen ad libitum gefütterte Ferkel höhere, gleichmässigere Spiegel auf.

4.4. EMPFEHLUNGEN FÜR DIE PRAXIS

Schon bei gesunden Ferkeln sind Medikamentenaufnahme in Futter oder Wasser (Kapitel 3.4.1.), das Verzehrs- und Trinkverhalten (Kapitel 3.5. und 3.6.) und damit die Bioverfügbarkeit (Kapitel 3.4.3.) sowie die daraus resultierenden Blutspiegel so unterschiedlich, dass in einer Gruppe immer wieder Tiere vorkommen werden, die keinen therapeutischen Spiegel aufweisen.

Zusätzliche Einflüsse von Stall- und Aussenklima (Kapitel 3.4.2.) tragen zur Vergrösserung der Streuungen bei.

Für den prophylaktischen Einsatz ist die Anwendung von Medikamenten über das Futter geeigneter als die Trinkwassermedikation. Der Einsatz von Medizinalfutter erfordert keine speziellen Installationen, und die Futterverluste sind im Vergleich zu den Trinkwasserverlusten unbedenklich.

In einer Gruppe mit kranken Tier ist anzunehmen, dass die Streuungen noch grösser sind, deshalb ist eine parenterale Initialbehandlung der erkrankten Tiere immer empfehlenswert. Zur Nachbehandlung der parenteral behandelten Ferkel kann Medizinalfutter eingesetzt werden, wenn ein genügend hoher Verzehr festzustellen ist. Andernfalls sollte auch die Nachbehandlung parenteral erfolgen.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit ist der ad libitum-Einsatz von Medizinalfutter die zuverlässigste Methode, therapeutische Blutspiegel zu erreichen.

Beim Ferkel führt Chlortetrazyklin bei gleicher effektiv

aufgenommener Dosis zu höheren Serumkonzentrationen als Oxytetracyklin.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 10 bis 20 kg schweren Ferkeln wurden Chlor- oder Oxytetracyclin in therapeutischer Dosierung bei unterschiedlicher Fütterungstechnik peroral verabreicht. Zwölf Ferkel erhielten das Medikament über das Trinkwasser, davon sechs Tiere bei ad libitum und sechs Tiere bei restriktiver Fütterung. Weitere zwölf Ferkel erhielten Medizinalfutter, sechs davon ad libitum, sechs restriktiv.

Nach einer zehntägigen Anpassung an Futter und technische Installationen wurde der Hälfte der Ferkel fünf Tage lang Chlortetracyclin und nach einer zweitägigen Absetzzeit über fünf Tage Oxytetracyclin verabreicht. Bei der anderen Hälfte der Tiere wurde zuerst Oxy- und dann Chlortetracyclin eingesetzt. Der Futterverzehr und die Wasseraufnahme wurden alle zehn Minuten elektronisch registriert. In regelmässigen Zeitabständen wurden Blutproben entnommen und darin mikrobiologisch die Antibiotikakonzentrationen bestimmt.

Chlortetracyclin bewirkte bei gleicher aufgenommener Dosis höhere Spiegel als Oxytetracyclin. Bei ad libitum-Fütterung wurden gleichmässiger Blutspiegel gefunden als bei restriktiver Futterverabreichung; Medizinalfutter bewirkte höhere, anhaltendere Spiegel als mediziertes Trinkwasser. Die Verabreichung von Medizinalfutter ad libitum erzeugte die höchsten und gleichmässigen Blutspiegel, da die Tiere über 24 Stunden in regelmässigen Abständen frassen. Restriktiv verabreichtes Medizinalfutter führte erwartungsgemäss zu zweigipfligen Konzentrationsverläufen. Die trinkwassermedizierten Ferkel wiesen auch bei ad libitum-Fütterung deutliche Tag/Nach-Rhythmen in den Blutspiegelkurven auf, weil sie nachts zwar tranken (entsprechend den aufgenommenen Mahlzeiten) aber seltener und deshalb weniger als während des Tages. Trinkwassermedikation bei restriktiver Fütterung ergab niedrige Spiegel mit einem deutlichen Abfall in der Nacht. Die betreffenden Ferkel tranken nachts nur wenig oder gar nicht.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit können mit ad libitum verabreichtem Medizinalfutter die höchsten und gleichmässigsten Blutspiegel von Chlor- und Oxytetracyclin erreicht werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Agricultural Research Council, 1981, "The nutrient requirements of pigs", Commonwealth Agriculture Bureaux.
- Auffray P., Marcelloux J.C., 1980, "Analyse de la séquence alimentaire du porc, du sevrage à l'état adulte", *Reprod. Nutr. Dévelop.* 20(5B), 1625-1632.
- Becker A., 1987, "Wege und Umfang der Fütterungsarzneimittelherstellung", *Kraftfutter* 70, 446-449.
- Becker M., Beglinger R., 1979, "Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein", *Anaesthesist* 28, 334-338.
- Blum J.-C., 1984, "L'alimentation des animaux monogastrique: porc, lapin, volailles", NRA, Paris.
- Braude R., Wallace H.D., Cunha T.J., 1953, "The value of antibiotics in the nutrition of swine: a review", *Antibiot. Chemother.* 3, 271-291.
- Buenfeld V., Schneider W., 1983, "Schweine besser und rentabler füttern", 7. Aufl., Landwirtschaftsverlag GmbH, Münster-Hiltrub.
- Jernigov V.D., 1972, "Einfluss des Tetracyklins auf die Immunogenese bei der Salmonelloseschutzimpfung der Ferkel", *Veterinarija (Moskva)* 12, 45-47.
- Duggar B.M., 1948, "Aureomycin: A product of continuing search for new antibiotics", *Ann. N.Y. Sci.* 51, 177.

- Ehlert D., Spitschak K., Schlenker G., Skoeries H.-J., Arndt S., 1981, "Untersuchungen zum Tränkewasserverbrauch als Grundlage für die orale Applikation von Arzneimitteln und Impfstoffen über das Tränkewasser bei frühabgesetzten Ferkeln", Mh. Vet.-Med. 36, 230-235.
- Foley E.J., 1955, "Therapeutic effect of Chlortetracycline and Oxytetracycline in immunized mice treated with cortisone", Antibiot. Chemother. 5, 1-5.
- Forth W., Henschler D., Rummel W., 1987, "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", 5. Aufl., Bibliograph. Inst. und F.A. Brockhaus AG, Mannheim/Wien/Zürich.
- Friesecke H., 1984, "Handbuch der praktischen Fütterung", BLV Verlagsgesellschaft mbH, München.
- Gerwig C., Rebsamen A., Rothenbühler W., Schmid H.R., Sonderegger H., 1980, "Schweineproduktion", 2. Aufl., Buchverlag Verbandsdruckerei AG, Bern.
- Grauvogl A., 1970, "Angewandte Ethologie beim Hauschwein", Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 126-132.
- Griot Ch., 1986, "Blutplasmakonzentration, Kinetik und metabolische Effekte von 1.25-Dihydroxyvitamin D beim wachsenden Schwein", Vet.-Med. Diss. Bern.
- Gutzwiller A., 1986, "Venenkatheterisierung beim Schwein", Untersuchungsbericht der Eidg. Forschungsanstalt für viehwirtschaftliche Produktion, Grangeneuve-Posieux.

- Halter H.M., 1984, "Der Einfluss verschieden hoher Energie und Proteinzufuhr auf den Energie- und Stoffumsatz bei Ferkeln", Dissertation ETH Zürich, Nr. 7669.
- Hewes C.G., Shay D.E., 1955, "Antibody formation in the guinea pig as a result of oral administration of Chlor-tetracycline and Penicilline", Antibiot. Chemother. 5, 101-104.
- Howard J., 1986, "Current Veterinary Therapy, Food Animal Practice 2", 2. Aufl. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Huber W.G., 1971, "The impact of antibiotic drugs and their residues", Adv. vet. Sci. 15, 101-132.
- Kane J.H., Finlay A.C., Sobin B.A., 1950, Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, 226, zit. nach Trolldenier H., 1952.
- Kavanagh F., (ed.), 1963 und 1972, "Analytical Microbiology", Academic Press, New York.
- Kirchgessner M., 1987, "Tierernährung", 7. Aufl., DLG-Verlags-GmbH, Frankfurt am Main.
- Laskin A.I., Last J.A., 1971, "Tetracyclines", Antibiot. Chemother. 17, 1-28.
- Morant J., 1986, "Arzneimittelkompendium der Schweiz 1987", Documed AG, Basel.
- Morel J., 1985, "Stimulateurs de croissance antimicrobien; Autorisation et contrôle", Swiss Vet 2, Nr.4, 15-20.

- Müller G., 1988 (in Vorbereitung), "Blutspiegel nach Tiamulinverabreichung über Futter oder Trinkwasser beim Ferkel", Vet.-Med. Diss. Zürich.
- Nemeteanu St., Dabija G., Popet A., Constantinescu C., Popa C., 1969/70, "Über einige Sekundäreffekte des Tetrazyklins", Lucrarile Inst. Cercetari Vet. si Biopreperale "Pasteur", Bucuresti 7, 1, 223-229, ref. Lw. Zbl., 4-72/ 04-0275.
- Nicolet J., 1985, "Kompendium der veterinärmedizinischen Bakteriologie", Verlag Paul Parey, Berlin/Hamburg.
- Niemack E.-A., 1969, "Medizinalfutter für moderne Schweinehaltungen", Pfizer Observanda, Pfizer AG, Zürich, 1-18.
- Nietlispach G., 1988, "Der Einfluss von Calcium und Citronensäure auf die Bioverfügbarkeit peroral verabreichten Oxytetrazyklins beim Ferkel", Vet.-Med. Diss. Zürich.
- Ouwerkerk M., 1987, "Die Beeinflussung der Pharmakokinetik von Tiamulin durch den nutritiven Futterzusatz Carbadox beim Ferkel", Vet.-Med. Diss. Zürich.
- Phelps A., 1987, "Water not ideal for accurate medication against scours", Feedstuffs 59, Nr. 19, 12.
- Qureshi A.A., 1987, "The art and science of medication", Poultry Internat. 10, 64-68.
- Sambraus H.H., 1978, "Nutztierethologie", Verlag Paul Parey, Berlin/Hamburg.
- Schifferli D., 1979, "Concentrations seriques et tissulaires après application d'agents chimiotherapeutiques chez le veau et le chien", Vet.-Med. Diss. Bern.

- Schifferli D., Galeazzi R.L., Nicolet J., Wanner M., 1982, "Pharmacokinetics of oxytetracycline and therapeutic implications in veal calves", J. vet. Pharmacol. Therap. 5, 247-257.
- Spitzzy K.H., 1962, "Fortschritte in der Tetrazyklinforschung", Antibiotica et Chemotherapia, Fortschr. 10, 193-334.
- Suppiger F., 1983, "Gesetzliche Regelung und Kontrolle des Medizinalfuttereinsatzes", Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 261-265.
- Trolldenier H., 1977, "Antibiotika in der Veterinärmedizin", Gustav Fischer Verlag, Jena.
- Vonderbank H., 1956, "Aureomycin und Achromycin", Editio Cantor, Aulendorf.
- Walker W., 1988, persönliche Mitteilung.
- Walter A.M., Heilmeyer L., 1969, "Antibiotika - Fibel", 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Wanner M., 1986, "Antibiotika als Leistungsförderer im Futter unserer Nutztiere", Swiss Vet 3, Nr. 6, 6-12.
- Wanner M., Müller G., 1987, "Blutspiegel nach Tiamulin-Verabreichung über Futter oder Trinkwasser beim Ferkel", Bericht des 17. Kongresses der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, 1.- 4. April 1987, DVG, Giessen, 174-179.
- Wanner M., Schifferli D., Marti A., 1983, "Therapeutischer Antibiotika-Einsatz über den Futterautomaten beim Kalb mit Trimethoprim als Modellsubstanz", Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 87-95.

7. DANKADRESSEN

HERZLICHEN DANK

allen, die mir in irgend einer Form bei der Anfertigung dieser Arbeit behilflich waren, besonders:

Herrn Prof. Dr. M. Wanner für das Überlassen des Themas sowie für seine Unterstützung beim Durchführen der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. E. Scharrer für die Übernahme des Korreferats.

Der Firma Pfizer AG, Zürich für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Herrn M. Walder (Fa. Rely Soft) für das Erstellen der Computerprogramme.

Herrn G. Müller, Tierarzt, für die Mithilfe bei der Errichtung der technischen Installationen.

Frau B. Schneider für die Durchführung der Laboranalysen.

Frau U. Thomas für die Hilfe beim Erstellen der Grafiken.

Frau S. Pletscher für das Zeichnen der Abbildungen.

8. LEBENSLAUF

REICHERT Jürg, geboren am 18.11.1955 in Zürich,
Bürger von Zürich und Winterthur.

1962 - 1968	Primarschule in Zürich
1968 - 1971	Sekundarschule in Zürich
1971 - 1975	Mathematisch Naturwissenschaftliches Gymnasium (MNG) in Zürich
1975	Maturitätsprüfung Typus C
1975 - 1980	Studium der Landwirtschaft an der Eidgenös- sischen Technischen Hochschule Zürich
1980	Diplom als Ingenieur Agronom ETH, Fachrich- tung Tierproduktion
1980 - 1981	Tätigkeit in der Praxis
1981 - 1986	Studium der Tiermedizin an der Universität Zürich
1986	Eidgenössisches Staatsexamen als Tierarzt
1986 - 1988	Assistent an der Abteilung für Tierernäh- rung des Instituts für Veterinär-Physiolo- gie der Vet.-Med. Fakultät der Universität Zürich

